П.Ф. Литвицкий

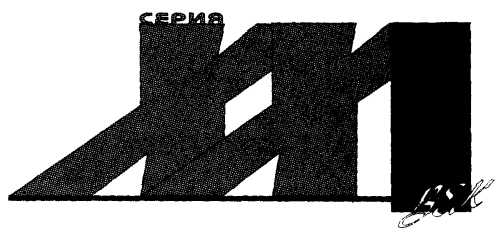
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

В двух томах

Том
2

Второе издание,
исправленное и дополненное

Рекомендовано УМО по медицинскому
и фармацевтическому образованию России
и Министерством здравоохранения Российской
Федерации в качестве учебника для студентов
медицинских вузов



**Учебник
для вузов**

МОСКВА
ГЭОТАР-МЕД
2003

УДК 616-092(075.8)
ББК 52.5я73
Л64

Рецензенты:

Доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Московского государственного медико-стоматологического университета, заслуженный деятель науки РФ *А.И. Воложин*

Доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Российского университета дружбы народов *В.А. Фролов*

Научный редактор — доктор мед. наук, профессор, главный редактор издательского дома «ГЭОТАР-МЕД» *Э.Г. Улумбеков*

Литвицкий П.Ф.

Л64 Патофизиология: Учебник: В 2 т. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — Т. 2. — 808 с.: ил. — (Серия «XXI век»).

ISBN 5-9231-0334-6 (т. 2)

ISBN 5-9231-0332-х (общ.)

В учебнике изложены материалы, характеризующие предмет, цели, методы патофизиологии; основные понятия нозологии, общей этиологии и патогенеза; современные представления о типовых патологических процессах, типовых формах патологии органов и физиологических систем; отдельных, наиболее распространённых болезнях и синдромах, принципах их выявления, лечения и профилактики. Учебник подготовлен с учётом программ по патофизиологии, клинической патофизиологии, экзамена кандидатского минимума по специальности «Патофизиология» — 14.00.16, а также квалификационных характеристик выпускников медицинского вуза. Материалы учебника необходимы и минимально достаточны для формирования основ рационального врачебного мышления. Учебник является частью учебного комплекса, в который входят также «Задачи и тестовые задания по патофизиологии» и «Руководство к занятиям по патофизиологии».

Предназначен студентам медицинских вузов.

УДК 616-092(075.8)
ББК 52.5я73

ISBN 5-9231-0334-6 (т. 2)
ISBN 5-9231-0332-х (общ.)

Список сокращений

* *или* # — с последующим кодом из 6 цифр (символы * *или* # указывают на наличие аллелей, разных фенотипов заболевания или же включение в состав нозологической единицы нескольких и разных поражённых генов) — менделевское наследование (по http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/)

⇔ — синоним

ℜ — аутосомное доминантное наследование

ρ — аутосомное рецессивное наследование

ϰ — связанное с Х-хромосомой наследование

В-клетки — (*В* произносят как *бэ*) — В-лимфоциты

BB — (от Buffer Bases) — основания буферные цельной крови

BE — (от Base Excess) — избыток оснований

С1, С2 и т.д. — (*С* произносят как *си*) — компоненты системы комплемента 1, 2 и т.д.

Ca^{2+} — катион(ы) кальция, ион(ы) кальция; ионизированный (свободный) кальций

CD — (от cluster of differentiation [произносят как *си ди*]) — кластер дифференцировки, см. «Маркёр»

Cl^- — анион(ы) хлора

Fab — см. «Фрагмент»

Fc — (произносят как *эф си*), см. «Фрагмент»

H^+ — ион(ы) водорода

$[H^+]$ — концентрация ионов водорода

Hb — гемоглобин

HbCO — карбоксигемоглобин

HbO_2 — гемоглобин оксигенированный

HLA — (произносят как *эйч эль эй*, от human leukocyte antigens), см. «Антиген», см. «МНС»

Ht — гематокрит

ICAM — (от Intercellular Adhesion Molecule, CD54) — молекула межклеточной адгезии

Ig — иммуноглобулин, иммуноглобулины

IQ — Intelligence quotient, см. «Коэффициент»

K^+ — катион(ы) калия

$[K^+]$ — концентрация ионов калия

LFA — (от Lymphocyte Function-Associated Antigen) — связанный с функцией лимфоцитов Аг (интегрин), рецептор ICAM1 (CD54)

MetHb — метгемоглобин

MHC — (произносят как *эм эйч си*, от major histocompatibility complex) — главный комплекс гистосовместимости

M_r — кажущаяся молекулярная масса
Na^+ — катион(ы) натрия
$[Na^+]$ — концентрация ионов натрия
NA — Nomina Anatomica (Анатомическая номенклатура)
NCAM — (от Neural Cell Adhesion Molecule) — молекула адгезии нервных клеток
NMDA — N–Methyl–D–Aspartate
p — короткое плечо хромосомы (при номере хромосомы)
p_aCO_2 — парциальное напряжение двуокиси углерода в артериальной крови
PAF — (от Platelet Activating Factor) — фактор активации тромбоцитов
p_AO_2 — парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе
p_aO_2 — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
pCO_2 — парциальное давление двуокиси углерода
PECAM1 — (от Platelet-Endothelial Cell Adhesion Molecule, CD31) — молекула адгезии тромбоцитов и эндотелия
pO_2 — парциальное давление кислорода
p_vCO_2 — парциальное напряжение двуокиси углерода в венозной крови
p_vO_2 — парциальное напряжение кислорода в венозной крови
q — длинное плечо хромосомы (при номере хромосомы)
S_aO_2 — сатурация (насыщение) Hb кислородом в артериальной крови
S_vO_2 — сатурация (насыщение) Hb кислородом в венозной крови
SB — (от Standard Bicarbonate) — стандартный бикарбонат плазмы крови
t(x;xx) — транслокация между хромосомами [например, t(9;22) — транслокация между хромосомами 9 и 22]
T_3 — трийодтиронин
T_4 — тетрайодтиронин, тироксин
Т-клетки — Т-лимфоциты
V_aO_2 — объёмное содержание кислорода в артериальной крови
V/Q — вентиляционно-перфузионный
VCAM1 — (от Vascular Cell Adhesion Molecule) — молекула адгезии сосудистых клеток
VLA — (от Very Late Activation protein) — очень поздно активируемый белок
V_vO_2 — объёмное содержание кислорода в венозной крови
АВ — атриовентрикулярный, также AV
Аг — антиген, антигены
АД — артериальное давление
АДГ — антидиуретический гормон (вазопрессин)
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АЛТ — аланинаминотрансфераза
апоЛП — аполипопротеин
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АСТ — аспартатаминотрансфераза
АТ — антитело, антитела
АТФаза — аденозинтрифосфатаза
БАВ — биологически активное вещество информационного характера
БЦЖ — вакцина *Кальметта–Герена* (BCG — bacillus Calmette–Guerin) — вакцинный штамм *Mycobacterium bovis* пониженной вирулентности
в/в — внутривенно, внутривенный
ВЖК — высшие жирные кислоты
в/м — внутримышечно, внутримышечный
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ВНД — высшая нервная деятельность
ВПР — врождённый порок развития
ГАМК — γ-аминомасляная кислота
ГМК — гладкомышечная клетка
ГПК — глюкоза плазмы крови
Д — дальтон
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свёртывание (крови)
ЖЁЛ — жизненная ёмкость лёгких
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
инфБ — инфекционная болезнь
ИБН — система иммунобиологического надзора
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких
ИЗСД — инсулинзависимый сахарный диабет
ИЛ — интерлейкин, интерлейкины
ИНСД — инсулиннезависимый сахарный диабет
инфП — инфекционный процесс
ИФН — интерферон, интерфероны
КЭАг — карциноэмбриональный Аг
кД — килодальтон
КТ — кетоновые тела
КЩР — кислотно-щелочное равновесие
КФ — Классификация ферментов (<http: //www.expasy.ch/sprot/enzyme.html>). КФ приведены по Enzyme Nomenclature (NC-IUBMB, Комитет по номенклатуре Международного союза по биохимии и молекулярной биологии)
КФК — креатинфосфокиназа
ЛГ — лютеинизирующий гормон, лютропин
ЛП — липопротеины
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПЛаза — липопротеинлипаза
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
ЛППП — липопротеины промежуточной плотности
ЛПС — липополисахарид
ЛС — лекарственное средство
МВЛ — максимальная вентиляция лёгких
МК — молочная кислота
МКБ-10 — Международная классификация болезней, 10-й пересмотр
МОД — минутный объём дыхания
МОК — минутный объём кровообращения
МП — мембранный потенциал (покоя)
МСФ — микробоцидная система фагоцитов
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
ОЁЛ — общая ёмкость лёгких
ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз
ООЛ — остаточный объём лёгких
ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов
ОЦК — объём циркулирующей крови
ПВ — протромбиновое время

Пг — простагландин
ПД — потенциал действия
п/к — подкожно, подкожный
ПТГ — паратиреоидный гормон
СД — сахарный диабет
СЕ — субъединица
СКВ — системная красная волчанка
СМЖ — спинномозговая жидкость, ликвор
СНАДГ — синдром неадекватной секреции АДГ
СОД — супероксиддисмутаза
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СПОЛ — свободнорадикальное перекисное окисление липидов
ССС — сердечно-сосудистая система
СТГ — соматотропный гормон
УЗИ — ультразвуковое исследование
УФ — ультрафиолетовый
ТК — титруемая кислотность (суточной мочи)
ТТГ — тиреотропный гормон
ФЖЁЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких
$ФЖЁЛ_1$ — объём форсированного выдоха за 1 с
ФНО — фактор некроза опухолей
ФНОα — фактор некроза опухолей α
ФОЁ — функциональная остаточная ёмкость лёгких
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, фоллитропин
ХГТ — хорионический гонадотропин
ХЛЛ — хронический лимфобластный лейкоз
ХМЛ — хронический миелобластный лейкоз
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
ЧСС — частота сердечных сокращений (в минуту)
ЧТВ — частичное тромбопластиновое время
ЭКГ — электрокардиограмма
ЦНС — центральная нервная система

ГЛАВА 21

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

К системе крови относят органы кроветворения (гемопоэза) и периферическую кровь (как её циркулирующую, так и депонированную в органах и тканях фракции).

Кровь — внутренняя среда организма и одна из его интегрирующих систем. В связи с этим различные отклонения в состоянии организма приводят к изменениям в системе крови, и наоборот. Именно поэтому при оценке состояния здоровья или нездоровья человека тщательно исследуют параметры, характеризующие кровь (гематологические показатели).

Многочисленные формы патологии и изменения в системе крови рассматривают в рамках нескольких типовых форм патологии и реактивных изменений объёма крови и гематокрита (Ht), эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, а также гемостаза.

Патофизиология объёма крови и гематокрита

Общий объём крови принято рассчитывать от массы тела (примерно 6–8%); так, у взрослого мужчины объём крови составляет около 5 л. При этом 3,5–4 л обычно циркулирует в сосудистом русле и полостях сердца (циркулирующая фракция крови), а 1,5–2 л депонировано в сосудах органов брюшной полости, лёгких, подкожной клетчатки и других тканей (депонированная фракция).

Форменные элементы составляют 36–48% от общего объёма крови.

Гематокрит (Ht, или гематокритное число) — отношение объёма форменных элементов крови к объёму плазмы — в норме равен у мужчин 0,41–0,50, у женщин 0,36–0,44.

Нарушения объёма крови

При различных патологических процессах, болезнях и болезненных состояниях может изменяться как общий объём крови, так и соотношение между её форменными элементами и плазмой (Ht). Выделяют три группы типовых форм нарушений: нормоволемии, гиповолемии, гиперволемии (табл. 21-1).

Таблица 21-1. Типовые формы изменений общего объёма и/или соотношения форменных элементов и плазмы крови

Типовые формы	Ht
Нормоволемии:	
олигоцитемическая	Снижен
полицитемическая	Увеличен
Гиповолемии:	
нормоцитемическая (простая)	Не изменён
олигоцитемическая	Снижен
полицитемическая	Увеличен
Гиперволемии:	
нормоцитемическая (простая)	Не изменён
олигоцитемическая	Снижен
полицитемическая	Увеличен

НОРМОВОЛЕМИИ

Нормоволемии — состояния, характеризующиеся нормальным общим объёмом крови, сочетающимся со сниженным или увеличенным Ht. Различают олигоцитемические и полицитемические нормоволемии.

Олигоцитемическая нормоволемия

Олигоцитемическая нормоволемия — состояние, характеризующееся нормальным общим объёмом крови при уменьшении количества её форменных элементов (главным образом эритроцитов), что сопровождается падением величины Ht ниже нормы.

- Основные причины олигоцитемической нормоволемии.
  - † Массированный гемолиз эритроцитов (например, при образовании антиэритроцитарных Ig, действии гемолитических веществ — змеиного яда, соединений свинца, мышьяка, фенилгидразина и др.).
  - † Длительное и выраженное угнетение гемопоэза, главным образом эритропоэза (например, при апластических анемиях).
  - † Состояния после острой значительной кровопотери. В этом случае общий объём крови сравнительно быстро нормализуется в результате транспорта

жидкости из тканей в сосудистое русло, а число форменных элементов крови остаётся ещё сниженным.

- Проявления олигоцитемической нормоволемии.
  - † Анемия (в связи со снижением числа эритроцитов) и как следствие — гемическая гипоксия.
  - † Тромбоцитопения (при кровопотере или реакциях иммунной аутоагрессии в отношении тромбоцитов).
  - † Снижение свёртываемости крови, сочетающееся нередко с геморрагическим синдромом.
  - † Лейкопения, обусловливающая понижение противоинфекционной резистентности организма.
  - † Уменьшение вязкости крови. Наблюдается в условиях восстановления объёма жидкой части крови при значительном уменьшении числа её форменных элементов (например, на этапе гидремической компенсации при острой кровопотере).

Полицитемическая нормоволемия

Полицитемическая нормоволемия — состояние, характеризующееся нормальным общим объёмом крови при увеличении числа её форменных элементов, что сопровождается увеличением Ht выше нормы.

- Наиболее частые причины полицитемической нормоволемии: инфузии пациентам фракций форменных элементов крови (эритроцитной, лейкоцитной или тромбоцитной массы), хроническая гипоксия (вызывает эритроцитоз вследствие активации эритропоэза) и эритремии.
- Проявления полицитемической нормоволемии: увеличение показателя вязкости крови, развитие тромботического синдрома, нарушения микрогемоциркуляции (замедление тока крови в микрососудах, стаз), которые обусловливают снижение транскапиллярного обмена в тканях, а также артериальная гипертензия (например, в результате увеличения сердечного выброса).

ГИПЕРВОЛЕМИИ

Гиперволемии — состояния, характеризующиеся увеличением общего объёма крови и обычно изменением Ht. Различают нормоцитемическую, олигоцитемическую и полицитемическую гиперволемии.

Нормоцитемическая гиперволемия

Нормоцитемическая гиперволемия (простая) — состояние, проявляющееся эквивалентным увеличением объёма форменных элементов и жидкой части ОЦК. Ht остаётся в пределах нормы.

Основные причины простой гиперволемии: переливание большого объёма крови, острые гипоксические состояния, сопровождающиеся выбросом крови из её депо, а также значительная физическая нагрузка, приводящая к гипоксии.

Олигоцитемическая гиперволемия

Олигоцитемическая гиперволемия (гидремия, гемодилюция) — состояние, характеризующееся увеличением общего объёма крови вследствие возрастания её жидкой части. Показатель Ht при этом ниже нормы.

- Основные причины олигоцитемической гиперволемии.
  - † Избыточное поступление в организм жидкости при патологической жажде (например, у пациентов с СД) и введении в сосудистое русло большого количества плазмозаменителей или плазмы крови.
  - † Снижение выведения жидкости из организма в результате недостаточности экскреторной функции почек (например, при почечной недостаточности), гиперпродукции АДГ, гиперосмоляльности плазмы крови.

Полицитемическая гиперволемия

Полицитемическая гиперволемия — состояние, проявляющееся увеличением общего объёма крови вследствие преимущественного повышения числа её форменных элементов. В связи с этим Ht превышает верхнюю границу нормы.

- Основные причины полицитемической гиперволемии.
  - † Полицитемии (эритроцитозы) — группа патологических состояний, характеризующихся увеличением числа эритроцитов (независимо от числа лейкоцитов, тромбоцитов).
  - † Истинная полицитемия (*polycythemia vera*, болезнь *Вакеза*) — хронический лейкоз с поражением на уровне клетки-предшественницы миелопоэза с характерной для опухоли неограниченной пролиферацией этой клетки, сохранившей способность дифференцироваться по четырём росткам, преимущественно по красному. Эритремия сопровождается значительным эритроцитозом и как следствие — повышенным Ht.
  - † Хроническая гипоксия любого типа (гемическая, дыхательная, циркуляторная, тканевая и др.).

    Полицитемия при этом отражает гиперрегенераторное состояние костного мозга, которое сопровождается повышенной пролиферацией клеток крови, главным образом эритроцитов, и выбросом их в сосудистое русло. Полицитемическая гиперволемия выявляется при хронической недостаточности кровообращения, альвеолярной гиповентиляции, снижении кислородной ёмкости крови и эффективности биологического окисления, при экзогенной (нормо- и гипобарической) гипоксии.

Проявления гиперволемий

Для гиперволемий характерны увеличение сердечного выброса и повышение АД.

† Увеличение сердечного выброса является результатом компенсаторной гиперфункции сердца в связи с увеличением объёма крови. Однако при декомпенсации сердца и развитии его недостаточности сердечный выброс, как правило, снижается.

† Повышение АД обусловлено главным образом увеличением сердечного выброса, а также ОЦК и тонуса резистивных сосудов.

† Для истинной полицитемии характерны также существенное увеличение вязкости крови, агрегация и агглютинация форменных элементов крови, диссеминированное тромбообразование, расстройства микроциркуляции.

ГИПОВОЛЕМИИ

Гиповолемии — состояния, характеризующиеся уменьшением общего объёма крови и, как правило, нарушением соотношения её форменных элементов и плазмы. Различают нормоцитемическую, олигоцитемическую и полицитемическую гиповолемии.

Нормоцитемическая гиповолемия

Нормоцитемическая гиповолемия — состояние, проявляющееся уменьшением общего объёма крови при сохранении Ht в пределах нормы.

- Наиболее частые причины нормоцитемической гиповолемии: острая кровопотеря, шоковые состояния, вазодилатационный коллапс. В двух последних случаях нормоцитемическая гиповолемия развивается в результате депонирования большого объёма крови в венозных (ёмкостных) сосудах и значительного снижения в связи с этим ОЦК.
- Проявления нормоцитемической гиповолемии определяются характером причины, вызвавшей её (кровопотеря, шок, коллапс), а также включением механизмов компенсации, направленных на устранение острой гипоксии.

Олигоцитемическая гиповолемия

Олигоцитемическая гиповолемия — состояние, характеризующееся уменьшением общего объёма крови с преимущественным снижением числа её форменных элементов. Ht при этом ниже нормы.

- Наиболее частые причины олигоцитемической гиповолемии.

† Состояния после острой кровопотери (на том этапе, когда транспорт жидкости из тканей и выход депонированной крови в сосудистое русло ещё не

устраняют гиповолемии, а поступление клеток крови из органов гемопоэза — дефицита эритроцитов).

† Эритропении в результате массированного гемолиза эритроцитов (например, при ожогах большой поверхности тела, когда гемолиз сочетается с потерей организмом жидкой части крови в связи с плазморрагией) и подавления эритропоэза (например, при апластических или арегенераторных состояниях).

• Проявления олигоцитемической гиповолемии.

† Снижение показателя кислородной ёмкости крови (в результате эритропении).

† Признаки гипоксии (например, снижение содержания кислорода в крови, ацидоз, уменьшение pO_2 венозной крови и др.).

† Расстройства органотканевого кровообращения и микрогемоциркуляции различной степени, обусловленные, помимо прочих факторов, уменьшением ОЦК.

Полицитемическая гиповолемия

Полицитемическая гиповолемия — состояние, при котором снижение общего объёма крови в организме обусловлено в основном уменьшением объёма плазмы. Показатель Ht при этом состоянии выше диапазона нормы.

• Наиболее частые причины полицитемической гиповолемии.

† Состояния, вызывающие повышенную потерю организмом жидкости: повторная рвота (например, у беременных или в результате экзогенной интоксикации), длительная диарея (например, при нарушении мембранного пищеварения, кишечных токсикоинфекциях), полиурия (например, при почечной недостаточности), повышенное и длительное потоотделение (например, в условиях жаркого климата или в горячих цехах на производстве) и обширные ожоги кожи (сопровождающиеся плазморрагией).

† Состояния, препятствующие достаточному поступлению жидкости в организм (водное «голодание»): отсутствие питьевой воды и невозможность питья воды (например, в результате спазма мускулатуры при столбняке или бешенстве).

• Проявления полицитемической гиповолемии.

† Нарушения органотканевой микрогемоциркуляции в связи с гиповолемией и полицитемией.

† Повышение вязкости крови, агрегация форменных элементов крови в микрососудах органов и тканей и диссеминированный микротромбоз.

† Признаки основной патологии, вызывающей полицитемическую гиповолемию (например, шока, несахарного диабета, почечной недостаточности, ожоговой болезни и др.).

Кровопотеря

Кровопотеря — состояние, характеризующееся утратой организмом части крови. При этом развивается комплекс патогенных и адаптивных реакций организма, совокупность которых называют состоянием после кровопотери. Это состояние проявляется расстройством жизнедеятельности организма различной степени (в зависимости от величины кровопотери и реактивности организма).

Кровопотеря является следствием кровотечения (геморрагии) — излияния крови из кровеносных сосудов и/или полостей сердца во внешнюю среду (внешнее кровотечение) или в полости организма (внутреннее, полостное кровотечение).

Наличие крови в полостях организма обозначают специальными терминами.

- Гемоторакс — появление крови в плевральной полости.
- Гемоперикардиум — кровь в полости перикарда.
- Гемоперитонеум — излияние крови в брюшную полость.
- Гемартроз — кровь в полости сустава.

Кровотечение следует отличать от кровоизлияния и гематомы.

- Кровоизлияние — очаговое или диффузное пропитывание тканей (например, подкожной клетчатки, мышц) кровью.
- Гематома — локальное скопление крови в ткани.

При кровоизлиянии и гематоме из сосудистого русла выходит сравнительно небольшой объём крови и существенных расстройств системного кровообращения не наблюдается. Развивающиеся в организме нарушения определяются в основном ролью органа или ткани, в которые произошло кровоизлияние или в которых сформировалась гематома (мозг, печень, почки, мышцы, подкожная клетчатка).

ЭТИОЛОГИЯ

Наиболее частые причины кровопотери

- Нарушение целостности стенок сосудов или сердца при механическом воздействии (например, разрез или разрыв стенки), гнойном расплавлении стенки сосудов или разрушении её растущей опухолью, разрыве стенок желудочков или предсердий в зоне инфаркта миокарда или аневризмы.
- Значительное повышение проницаемости стенок сосудов, особенно микроциркуляторного русла. Наблюдается при лучевой болезни, экстрамедуллярных очагах кроветворения (например, у пациентов с лейкозами), инфекционных процессах (например, сыпном тифе, сепсисе), тяжёлом гиповитаминозе С (цинге).
- Существенное снижение свёртываемости крови. Это обстоятельство (особенно в сочетании с повышенной проницаемостью стенок микрососудов)

может привести к потере организмом значительного количества крови (например, при маточных и желудочно-кишечных кровотечениях).

Условия, влияющие на течение и исходы кровопотери

- Особенности кровопотери.
  - † Объём потерянной крови.
    - ‡ Выход из сосудистого русла до 20–25% ОЦК, как правило, не опасен и компенсируется вследствие включения экстренных механизмов компенсации.
    - ‡ Потеря 25–35% ОЦК сопровождается значительными расстройствами центральной, органотканевой и микрогемоциркуляции.
    - ‡ Потеря 50% и более от общего объёма крови (особенно быстрая) является летальной.
  - † Скорость кровопотери. Чем меньше скорость кровопотери, тем менее выражены расстройства жизнедеятельности. Так, утрата даже половины общего объёма крови в течение нескольких дней (при маточном, желудочном, геморроидальном и других видах кровопотери), как правило, не приводит к смерти.
- Соотношения активности факторов свёртывающей, противосвёртывающей и фибринолитической систем организма. Снижение активности или содержания факторов свёртывающей и/или повышение противосвёртывающей и фибринолитической систем, ведущее к понижению свёртываемости крови, может обусловить увеличение скорости и объёма кровопотери, что усугубляет её течение и последствия.
- Реактивность организма. Течение и последствия кровопотери в существенной мере зависят от пола (женщины менее чувствительны к кровопотере), возраста (взрослые переносят кровопотерю легче, чем дети), состояния организма (при перегревании или охлаждении последствия кровопотери тяжелее, чем при нормальной температуре; в условиях глубокого наркоза расстройства жизнедеятельности более выражены, чем в бодрствующем состоянии).

ПАТОГЕНЕЗ

Механизм развития постгеморрагических состояний представлен на рис. 21-1.

На начальном этапе кровопотери в большей или меньшей мере снижается ОЦК при сохранении нормального Ht, т.е. развивается нормоцитемическая гиповолемия. В связи с этим уменьшаются приток венозной крови к сердцу, его ударный и минутный выброс. Это приводит к падению АД и как следствие — перфузионного давления в сосудах органов и тканей. В результате уменьшается транспорт кислорода и субстратов метаболизма из крови к клеткам, а от последних — углекислого газа и продуктов обмена веществ. Развиваются капилляро-

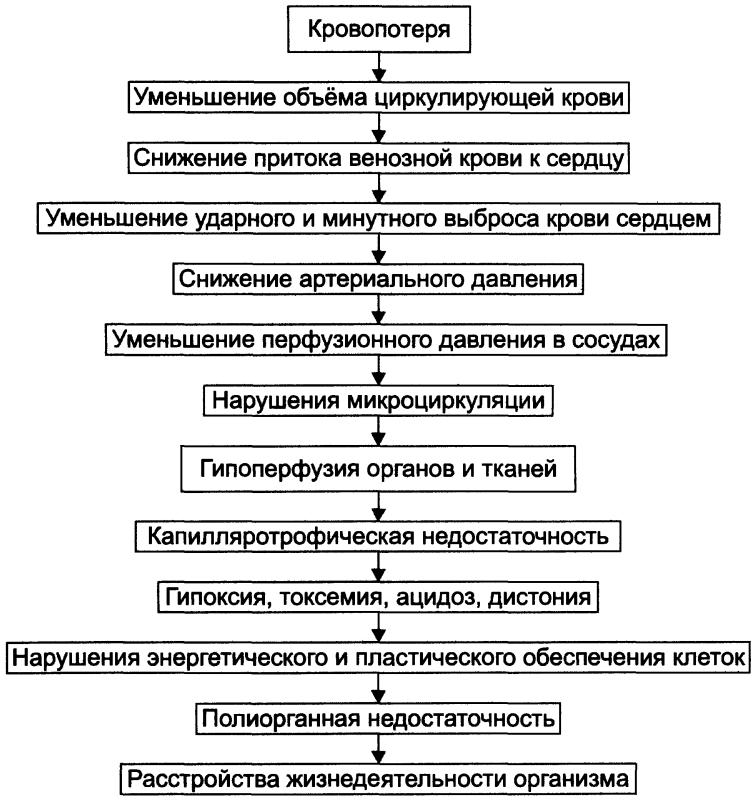


Рис. 21-1. Основные звенья патогенеза постгеморрагических состояний.

трофическая недостаточность, интоксикация организма продуктами нарушенного метаболизма, гипоксия. Это, в свою очередь, вызывает расстройства энергетического обеспечения клеток и пластических процессов в них. Нарушается функция органов и тканей, что нередко сопровождается выраженной в большей или меньшей мере недостаточностью их. Существенно расстраивается жизнедеятельность организма в целом. Крайняя степень этих расстройств обозначается как постгеморрагический шок.

Нарушение системной гемодинамики и снижение интенсивности биологического окисления в клетках обусловливают включение или активацию адаптивных механизмов.

Адаптивные механизмы

К основным адаптивным механизмам компенсации кровопотери относят:

- Активацию свёртывающей системы крови и процесса тромбообразования.
- Реакции сердечно-сосудистой компенсации кровопотери (гидремическая компенсация кровопотери): сужение просвета резистивных сосудов, выброс крови из депо, повышение сердечного выброса, поддержание ОЦК на

максимально возможном уровне (за счёт поступления в сосуды жидкости из интерстиция, а также тока лимфы).

- Восстановление белкового состава крови (вследствие синтезов в печени) — реакция белковой компенсации кровопотери.
- Устранение дефицита форменных элементов крови вследствие активации гемопоэза — клеточная, костномозговая компенсация.
- Активация механизмов экстренной и долговременной адаптации к гипоксии (подробнее см. раздел «Адаптивные реакции организма при гипоксии» главы 15 «Гипоксия»).

Стадии компенсации кровопотери

Указанные выше механизмы активируются в разные сроки после кровопотери, в связи с этим выделяют следующие стадии развития процессов компенсации кровопотери: сердечно-сосудистую, гидремическую, белковосинтетическую и костномозговую. Вместе с тем многие названные процессы протекают в организме не строго последовательно (стадийно), а чаще — параллельно, совпадая во времени и, как правило, потенцируя друг друга. Это способствует более быстрой и эффективной ликвидации последствий кровопотери.

- Сердечно-сосудистая компенсация. Развивается уже в первые секунды после начала кровотечения. Стадия сердечно-сосудистой компенсация заключается в стимуляции работы сердца и в изменениях тонуса и просвета артериол.

  † Стимуляция работы сердца в виде:

  ‡ увеличения ЧСС и повышения ударного выброса (как правило),

  ‡ возрастания (в связи с вышеуказанными изменениями) интегрального показателя функции сердца — сердечного выброса (однако при значительной кровопотере он может оставаться ниже потребного).

  Причина: активация (в условиях циркуляторной и гемической гипоксии, а также первоначально сниженного сердечного выброса) симпатико-адреналовой системы.

  † Изменение тонуса и просвета артериол в виде феномена «централизации кровотока».

  ‡ Сосуды мозга и сердца расширяются, но объём кровотока в них снижается незначительно или остаётся в пределах нормы.

  Основные причины.

  § Быстрое и значительное образование факторов с сосудорасширяющим действием: аденозина, Пг, кининов, NO.

  § Изменение физико-химических свойств клеток и интерстициальной жидкости в указанных органах, в том числе в стенках их сосудов: накопление в клетках и интерстиции ионов H^+, выход из клеток ионов K^+, увеличение в них содержания Na^+, Ca^{2+} и других ионов.

Указанные и другие изменения способствуют снижению тонуса стенок артериол и поддержанию приоритетного кровоснабжения сердца и мозга.

‡ Артериальные сосуды подкожной клетчатки, кожи, мышц, органов брюшной полости, почек и некоторых других тканей и органов сужаются, а кровоток в них существенно снижается.

Повышение тонуса артериол в указанных органах и тканях обусловливает также выброс депонированной крови в сосудистое русло и увеличение ОЦК.

На этапе сердечно-сосудистой компенсации ещё сохраняется нормоцитемическая гиповолемия.

• Гидремическая компенсация.

В первые же минуты после кровопотери активируются механизмы, обеспечивающие активацию тока жидкости из тканей в сосудистое русло.

Инициальный фактор — снижение ОЦК.

Механизм гидремической компенсации. Основное значение при этом имеют вазопрессин (АДГ) и альдостерон.

† Гиповолемия стимулирует секрецию АДГ через барорецепторы каротидной области.

‡ АДГ регулирует активность образованного аквапорином-2 водного канала в собирательных трубочках. Это усиливает реабсорбцию воды из просвета собирательных трубочек в межклеточное пространство.

‡ Под влиянием АДГ сужается просвет междольковых артерий и приносящих артериол нефронов. Это уменьшает клубочковую фильтрацию, что также способствует уменьшению степени гиповолемии.

‡ АДГ снижает кровоснабжение клеток околоклубочкового комплекса (юкстагломерулярного аппарата). В связи с этим возрастает секреция ими ренина, образование при его участии ангиотензина II. Последний обусловливает повышение тонуса стенок артериол, стимуляцию высвобождения катехоламинов и активацию секреции альдостерона.

† Повышение уровня альдостерона в крови стимулирует также реабсорбция Na^+ в почечных канальцах почек. В связи с этим развивается гиперосмия плазмы крови, что активирует осморефлекс — возбуждение осморецепторов сосудистого русла стимулирует секрецию АДГ нейронами гипоталамуса, транспорт его в заднюю долю гипофиза и далее — в кровь.

Альдостерон активирует реабсорбцию Na^+ из первичной мочи в кровь. Это в свою очередь стимулирует высвобождение АДГ, обеспечивающего усиление тока жидкости в сосудистое русло и восстановление утраченного объёма жидкой части крови.

† Одновременно с описанными выше изменениями активируется ток жидкости из клеток в межклеточное пространство (по градиенту осмотического давления), в лимфатические капилляры и далее — в кровь.

На этапе гидремической компенсации (на 2—3-и сутки после кровопотери) наблюдается олигоцитемическая гипо- или нормоволемия. Поступающая в сосудистое русло интерстициальная жидкость содержит меньшее в сравнении с плазмой количество белка. Это стимулирует в организме синтетические процессы.

- Белковая компенсация. Реализуется благодаря активации протеосинтеза в печени и выявляется уже через несколько часов после кровотечения. В последующем признаки повышенного синтеза белков регистрируются в течение 1,5—3 нед и более в зависимости от объёма кровопотери и состояния реактивности организма.

Помимо прочих белков, в печени синтезируются также прокоагулянты. Это сочетается с активацией реакций гомеостаза. Последнее способствует увеличению так называемого гемостатического потенциала, тромбированию дефекта сосудистого русла и снижению интенсивности или прекращению кровотечения.

- Клеточная (костномозговая) компенсация.

† Причины.

‡ Гипоксия. Она носит смешанный характер и по существу является гемической, циркуляторной, дыхательной (последняя развивается в связи со снижением величины лёгочной перфузии).

‡ Физико-химические изменения в тканях и биологических жидкостях (увеличение содержания H^+, Na^+, продуктов гидролиза АТФ и др.). Указанные и другие изменения стимулируют синтез веществ, активирующих пролиферацию гемопоэтических клеток костного мозга, а также лимфоидной ткани. Ведущую роль среди этих веществ играет эритропоэтин.

ВИДЫ КРОВОПОТЕРИ

В зависимости от повреждённого сосуда или отдела сердца, из которого происходит кровотечение, объёма потерянной крови, времени кровотечения после травмы сердца или сосудистой стенки, места кровоизлияния предложены следующие критерии классификации кровопотерь (табл. 21-2).

МЕРОПРИЯТИЯ ПРИ КРОВОПОТЕРЕ

Лечение при кровопотере базируется на этиотропном, патогенетическом и симптоматическом принципах.

Этиотропный принцип

Для прекращения кровопотери (уменьшения её степени) необходимо воздействовать на причину кровопотери — восстановить целостность стенки сосуда или сердца, повысить свёртываемость крови.

Таблица 21–2. Виды кровопотери

По виду повреждённого сосуда или камеры сердца
Артериальная, венозная, капиллярная, смешанная
По объёму потерянной крови (от ОЦК)
Лёгкая (до 20–25%)
Средняя (25–35%)
Тяжёлая (более 35–40%)
По времени начала кровотечения после травмы сердца или сосуда
Первичная — кровотечение начинается сразу после травмы
Вторичная — кровотечение отставлено во времени от момента травмы
По месту излияния крови
Наружная — кровоизлияние во внешнюю среду
Внутренняя — кровоизлияние в полости тела или в органы

Патогенетический принцип

- Для восстановления ОЦК устраняют или уменьшают степень расстройств центрального и органотканевого кровообращения (переливание крови, плазмы, плазмозаменителей [например, полиглюкина, гемодеза и др.]).
- Для нормализации транскапиллярного обмена следует устранить или уменьшить степень расстройств микроциркуляции (вливание плазмозаменителей [например, реополиглюкина, желатиноля, физиологического раствора и др.]).
- Для устранения сдвигов или уменьшения степени водного, белкового и ионного дисбаланса надо (помимо восстановления ОЦК и нормализации транскапиллярного обмена) вводить растворы, содержащие белки и ионы в количестве и соотношении, устраняющих их дисбаланс в организме.
- Для коррекции КЩР требуется нормализовать его показатели. Для этого восстанавливают ОЦК, устраняют или уменьшают степень расстройств микроциркуляции, вводят буферные растворы и нормализуют (активируют) функции органов, компенсирующих сдвиги КЩР.

Симптоматический принцип

Необходимо проводить мероприятия, направленные на нормализацию функций органов и их систем, нарушенных в результате кровопотери и гипоксии (ССС, дыхательная система, почки, печень и др.).

Патофизиология системы эритроцитов

Эритроцит — безъядерная клетка диаметром 7—8 мкм (нормоцит). Количество эритроцитов: у женщин — $3{,}9–4{,}9 \cdot 10^{12}$/л, у мужчин — $4{,}0–5{,}2 \cdot 10^{12}$/л. Более высокое содержание эритроцитов у мужчин обусловлено стимулирующим эрит-

ропоэз влиянием андрогенов. Продолжительность жизни (время циркуляции в крови) — 100—120 дней. Форма эритроцита — двояковогнутый диск. Такая конфигурация создаёт наибольшую площадь поверхности по отношению к объёму, что обеспечивает максимальный газообмен.

Эритропоэз и другие звенья гемопоэза рассмотрены в статьях «Гемопоэз» и «Эритропоэз» в приложении «Справочник терминов».

Разрушение эритроцитов, закончивших жизненный цикл, происходит в основном в селезёнке, а также в печени и костном мозге. Поскольку синтез ферментов в эритроците невозможен, со временем в нём снижается обмен веществ, нарушается форма, происходит деградация белков, появляются новые Аг. Такие стареющие клетки распознаются макрофагами и фагоцитируются. В эритроцитах Аг старения появляется в результате деградации белка полосы 3. В сутки из кровотока удаляется 0,5—1,5% общей массы эритроцитов (40 000—50 000 клеток/мкл). При разрушении Hb образуются аминокислоты, ионы железа и биливердин, восстанавливающийся в билирубин. Билирубин в комплексе с альбумином транспортируется в печень, откуда в составе жёлчи конъюгированный билирубин поступает в кишечник, где происходит его превращение в уробилиногены и стеркобилиногены (рис. 21-2, см. также рис. 25-6).

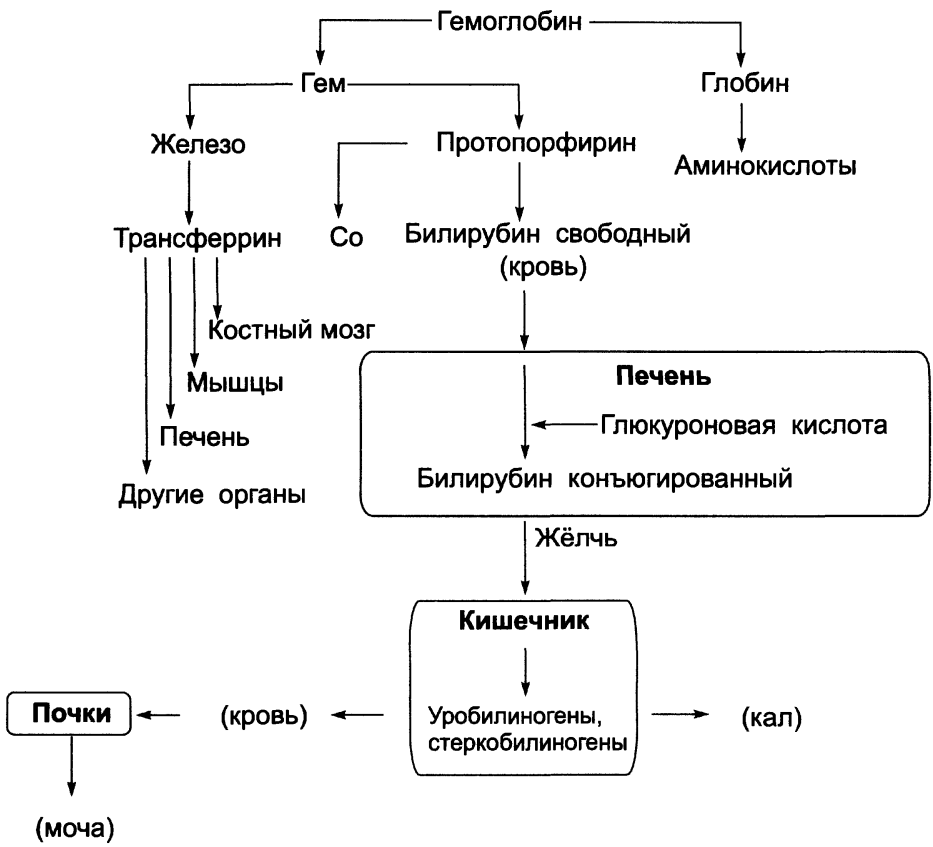


Рис. 21-2. Обмен гемоглобина и билирубина.

К типовым формам изменений и патологии в системе эритроцитов отнесены эритроцитозы, эритропении и анемии.

Эритроцитозы

Эритроцитозы (эритремии, полицитемии) — состояния, характеризующиеся увеличением количества эритроцитов в единице объёма крови выше нормы (более $4{,}7 \cdot 10^{12}$/л у женщин и $5{,}0 \cdot 10^{12}$/л у мужчин).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Различают первичные и вторичные эритроцитозы (рис. 21-3).

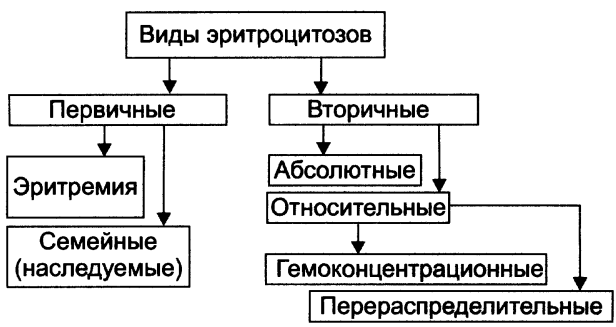


Рис. 21-3. Виды эритроцитозов.

К первичным эритроцитозам (самостоятельные формы болезни) относят истинную полицитемию (болезнь *Вакеза*) и семейные (наследуемые) формы.

Среди вторичных эритроцитозов (симптомы других болезней, патологических состояний или процессов) различают абсолютные (вследствие усиления эритропоэза и/или поступления эритроцитов в сосудистое русло из костного мозга) и относительные формы. Последние могут быть гемоконцентрационными (гиповолемическими) и перераспределительными.

ПЕРВИЧНЫЕ ЭРИТРОЦИТОЗЫ

Наиболее часто встречается болезнь *Вакеза* (см. статью «Полицитемия истинная» в приложении «Справочник терминов»).

Патогенез

В основе механизма развития эритроцитоза при болезни *Вакеза* лежат:

- Увеличение в гемопоэтической ткани количества пролиферирующих опухолевых клеток-предшественниц миелопоэза.

- Усиление миелопролиферативного процесса. Это отмечается не только в костном мозге, но также нередко в селезёнке и печени, колонизируемых клетками-предшественницами миелопоэза.

  О моноклоновом характере миелопролиферации при болезни *Вакеза* свидетельствуют факты обнаружения в эритроцитах, гранулоцитах и тромбоцитах одного и того же дефекта хромосом (аберрации, анеуплоидии и др.) или дефектного фермента, кодируемого одним и тем же мутантным аллелем.

Проявления

Эритремия сопровождается существенными изменениями в костном мозге, периферической крови, а также нарушениями функций ССС и других систем (рис. 21-4).

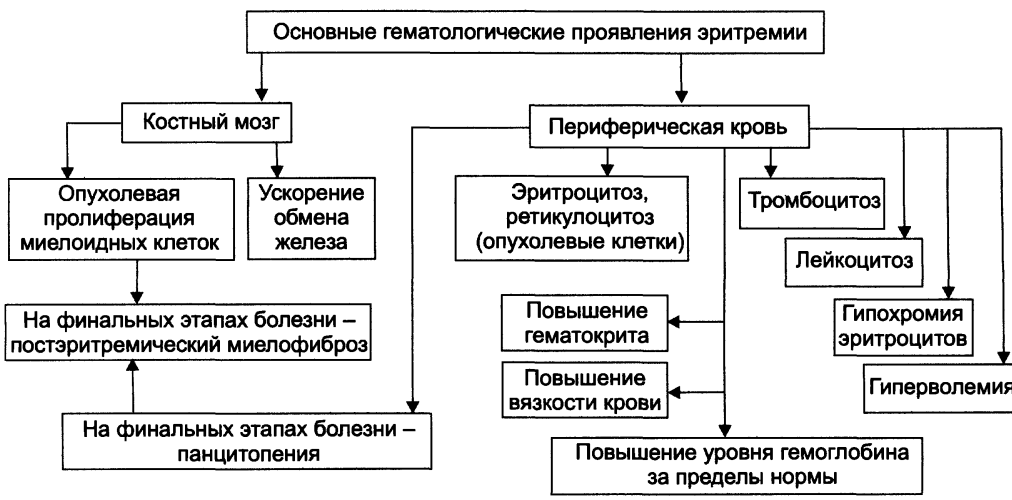


Рис. 21–4. Основные гематологические проявления эритремии.

- Костный мозг.

  † Опухолевая пролиферация миелоидных клеток (в основном в проксимальных, нередко — в дистальных отделах трубчатых костей, а также в плоских костях, печени и селезёнке).

  † Ускорение обмена железа. Так, введение в кровь препаратов, содержащих ^{59}Fe и ^{52}Fe, сопровождается увеличением скорости процессов утилизации железа тканью костного мозга и последующего выведения его.

  † Уменьшение массы эритропоэтической ткани костного мозга (постэритремический миелофиброз). Это приводит к развитию на поздних стадиях эритремии анемии и тромбоцитопении.

- Периферическая кровь.

  † Эритроцитоз (увеличение массы эритроцитов), ретикулоцитоз, тромбоцитоз, нейтрофилия (с ядерным сдвигом влево до метамиелоцитов и

даже миелоцитов), увеличение количества эозинофилов и базофилов, моноцитоз.

† Гиперволемия (полицитемическая).

† Увеличение содержания Hb (обычно до 180–200 г/л).

† Гипохромия эритроцитов. Последнее является результатом отставания синтеза Hb от темпов эритроидной пролиферации.

† На финальных этапах болезни развиваются эритропения, тромбоцитопения и даже панцитопения (снижение количества всех или многих клеток миелоидного ряда в связи с постэритремическим миелофиброзом).

• Система кровообращения.

Нарушения в системе кровообращения приведены на рис. 21-5.

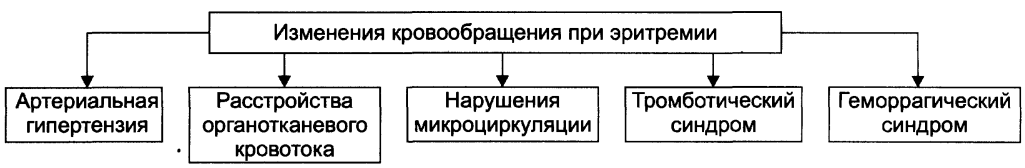


Рис. 21–5. Изменения кровообращения при эритремии.

† Развитие артериальной гипертензии. Наблюдается почти у половины пациентов с эритремией. Сочетание эритроцитоза с артериальной гипертензией называют синдромом *Гайсбёка.*

Причины артериальной гипертензии.

† Увеличение сердечного выброса крови. Является следствием гиперволемии. При длительном течении эритремии сердечный выброс снижается (в связи с развитием сердечной недостаточности).

† Повышение ОПСС. Также является следствием гиперволемии.

† Активация системы «ренин—ангиотензин—альдостерон—АДГ». Обусловлена нарушением кровообращения в почках, склерозированием и тромбозом почечных артерий.

† Расстройства органотканевого кровотока в виде ишемии, венозной гиперемии и стаза. Эти изменения вызваны в основном повышением вязкости крови в связи с полицитемией.

† Нарушения микроциркуляции, главным образом интраваскулярные (замедление кровотока в сосудах микроциркуляторного русла, стаз, турбулентный ток крови). Вызваны существенным повышением вязкости крови и микротромбами в артериях, венах, микрососудах.

† Высокая частота тромбоза сосудов. Обусловлена полицитемией, повышением вязкости крови, снижением скорости кровотока в сосудах, а также тромбоцитозом и тромбоцитопатиями, способствующими адгезии, агрега-

ции и агглютинации форменных элементов крови, а также высвобождению из них прокоагулянтов.

† Частые геморрагии. Они вызываются нарушением структуры и функции эритроцитов и тромбоцитов (как следствие их опухолевого атипизма) и потреблением факторов гемокоагуляции.

Помимо болезни *Вакеза*, к первичным эритроцитозам относят ряд семейных наследуемых немиелопролиферативных (т.е. не обусловленных опухолевой трансформацией клеток эритроидного ряда) заболеваний с мало изученными на сегодняшний день этиологией и патогенезом. Все эти заболевания характеризуются увеличением числа эритроцитов в единице объёма крови, гиперволемией и другими признаками истинной полицитемии.

ВТОРИЧНЫЕ ЭРИТРОЦИТОЗЫ

Вторичные эритроцитозы — состояния, являющиеся симптомами других болезней или патологических процессов. Устранение причин этих болезней или процессов приводит к ликвидации вторичных эритроцитозов без проведения специального лечения.

Вторичные эритроцитозы подразделяют на абсолютные и относительные.

Вторичные абсолютные эритроцитозы

Вторичные абсолютные эритроцитозы — состояния, характеризующиеся увеличением числа эритроцитов в единице объёма крови в результате активации эритропоэза и выхода избытка эритроцитов из костного мозга в сосудистое русло.

• Причина

Непосредственная причина вторичного абсолютного эритроцитоза — повышенное образование эритропоэтина и/или повышение чувствительности к нему эритроидных клеток. Наиболее часто это обусловливают:

† Общая, как правило хроническая, гипоксия любого генеза. Гипоксия является важнейшим фактором, стимулирующим продукцию эритропоэтина. В связи с этим эритроцитоз является обязательным симптомом как экзогенных гипоксических состояний (нормобарических и гипобарических), так и эндогенных (респираторной гипоксии — при снижении объёма альвеолярной вентиляции; циркуляторной — вследствие недостаточности кровоснабжения органов и тканей; гемической — в результате снижения кислородной ёмкости крови; тканевой — в связи со снижением эффективности биологического окисления). Эритроцитоз при гипоксии носит адаптивный характер.

† Ишемия почки или обеих почек, реже печени, селезёнки (при кистах в них, отёке, стенозе артерий, воспалении).

† Опухолевый рост, сопровождающийся избыточной продукцией эритропоэтина (например, новообразования почки — гипернефромы, печени, селезёнки, матки).

• Проявления

Проявления вторичного абсолютного эритроцитоза приведены на рис. 21-6.

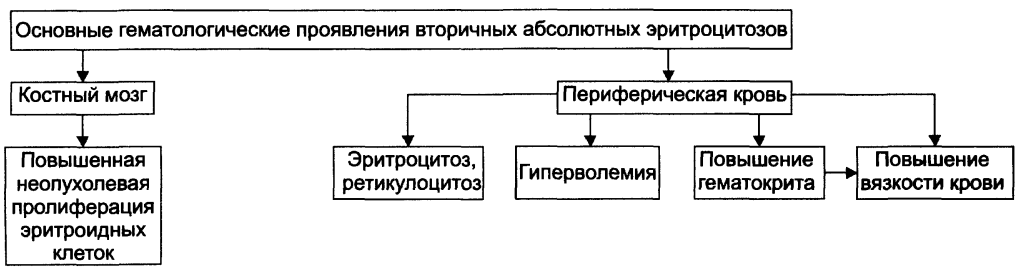


Рис. 21-6. Основные гематологические проявления вторичных абсолютных эритроцитозов.

† Костный мозг.

‡ Увеличение числа пролиферирующих клеток эритроидного ростка костного мозга (под влиянием эритропоэтина и/или в связи с повышением чувствительности к нему клеток-мишеней).

‡ Возрастание количества эритроидных клеток разной степени зрелости (от эритробластов до ретикулоцитов и эритроцитов).

† Периферическая кровь: эритроцитоз и ретикулоцитоз, полицитемическая гиперволемия, увеличение Ht выше нормы, повышение вязкости крови. При длительном значительном эритроцитозе происходит гипертрофия миокарда.

В отличие от истинной полицитемии, эритроцитозы, как правило, не сопровождаются тромбоцитозом и лейкоцитозом.

Вторичные относительные эритроцитозы

Вторичные относительные эритроцитозы характеризуются увеличением количества эритроцитов в единице объёма крови без активации их продукции в костном мозге и без повышения их абсолютного числа в крови.

• Причины

† Снижение объёма плазмы крови (гемоконцентрация) при потере организмом жидкости (диарея, рвота, плазморрагия при ожоговой болезни, лимфоррагия). Это обусловливает развитие полицитемической гиповолемии.

† Выброс в циркулирующую кровь эритроцитов из органов и тканей, депонирующих их (при стресс-реакции, острой гипоксии, гиперкатехоламинемии), с развитием полицитемической гиперволемии.

- Проявления: повышение Ht (что свидетельствует о гемоконцентрации), нормо- или гиповолемическая полицитемия (в основном за счёт эритроцитоза), повышение вязкости крови.

Анемии

Анемия — уменьшение общего количества Hb, которое характеризуется снижением уровня Hb в единице объёма крови (за исключением острой кровопотери).

В большинстве случаев анемии сопровождаются и эритропенией. Исключением являются некоторые железодефицитные состояния и талассемии. При них количество эритроцитов может быть нормальным или даже увеличенным.

Термин «анемия» отражает только изменения в крови, выявленные лабораторными методами. Таким образом, анемия может характеризовать конкретное заболевание (например, железодефицитная анемия) или быть одним из симптомов других патологических состояний.

Общие лабораторные признаки анемии (возможно изолированное существование одного признака или их сочетание, например для талассемий не характерно снижение количества эритроцитов):

- содержание Hb менее 100 г/л;
- количество эритроцитов менее $4 \cdot 10^{12}$/л;
- содержание железа в сыворотке крови менее 14,3 мкмоль/л.

С практической точки зрения, основной и обязательной характеристикой анемии является снижение содержания Hb в единице объёма крови. Следовательно, сущность анемии и её значение для организма определяются прежде всего уменьшением кислородной ёмкости крови, приводящей к гипоксии гемического типа. Именно с гипоксией связаны основные клинические симптомы и расстройства жизнедеятельности у больных анемией.

В патогенезе нарушений, возникающих при анемии, ведущую роль играет нарушение оксигенации клеток различных органов и систем. Как следствие тканевой гипоксии возникают нарушения клеточного метаболизма и метаболический ацидоз. Раньше других на гипоксию реагирует ЦНС. Клинически данные патологические процессы проявляются в виде анемического синдрома, характеризующегося бледностью кожных покровов и видимых слизистых оболочек, слабостью, утомляемостью. Компенсаторно увеличивается сердечный выброс и минутный объём, учащается сердечный ритм.

- От анемий следует отличать гидремии — состояния, обусловленные увеличением жидкой части крови (гемодилюция) при нормальном общем содержании в организме Hb и эритроцитов. Концентрация Hb в единице объёма крови при этом снижена, что даёт формальную картину анемии. В данном случае говорят о ложной анемии, поскольку общее количество

Hb в крови не уменьшается. Ложная анемия наблюдается, в частности, после инфузии большого количества жидкости, плазмы или сыворотки крови.

- Необходимо помнить также о возможности развития так называемой скрытой анемии. Так, при обезвоживании организма у пациентов с анемией (рвота, понос, интенсивное и/или длительное потение без восполнения утраченного объёма жидкости) может отмечаться «сгущение» крови (гемоконцентрация), при котором в единице её объёма количество Hb может быть нормальным или даже повышенным, несмотря на снижение его общего содержания в организме.

ВИДЫ АНЕМИЙ

Анемия — всегда симптом какого-либо конкретного заболевания, поэтому строго классифицировать анемии невозможно. Тем не менее предложены классификационные критерии, позволяющие дифференцировать анемии по ряду качественных и количественных параметров (по причине, патогенезу, типу кроветворения и др.).

Классификационные критерии

- **Причина**. Первичные (наследственные, врождённые) и вторичные (приобретённые) анемии.
- **Патогенез**. Постгеморрагические, гемолитические и дизэритропоэтические анемии.
- **Тип кроветворения**. Нормобластные (нормоцитарные) и мегалобластные (мегалоцитарные) анемии.
- **Регенераторная способность эритроидного ростка**. Регенераторные (гиперрегенераторные), гипорегенераторные, арегенераторные, апластические анемии.
- **Размер эритроцитов**. Нормоцитарные, микроцитарные, макроцитарные, мегалоцитарные анемии.
- **Острота развития**. Острые (развиваются в течение нескольких суток) и хронические (наблюдаются в течение нескольких недель–лет) анемии.

Некоторые дополнительные наименования анемий приведены в статье «Анемии» приложения «Справочник терминов».

На практике особое внимание уделяют следующим критериям.

- **Морфология эритроцитов**. Критерий оценки — диаметр эритроцита, составляющий в норме 7–8 мкм [объективный критерий оценки — средний эритроцитарный объём, в норме составляет 80–94 фемтолитра (фл)]. В соответствии с этим выделяют микроцитарные (средний диаметр менее 6,7 мкм), нормоцитарные и макроцитарные (средний диаметр менее 9,5 мкм).

- **Степень насыщения эритроцитов гемоглобином** (или содержание сывороточного железа). Объективный критерий оценки — среднее содержание Hb в эритроците, в норме составляет 27–33 пикограмма (пг). В повседневной практике наиболее доступный метод определения содержания Hb в эритроцитах — определение цветового показателя. В норме значение цветового показателя — 0,8–1,0 (нормохромия эритроцитов), при значении цветового показателя менее 0,8 говорят об их гипохромии, при цветовом показателе более 1,0 — о гиперхромии (*-хромный* указывает на содержании Hb в эритроцитах). Возможно сочетание двух критериев, например гипохромные микроцитарные анемии, нормохромные нормоцитарные анемии.
- **Степень регенерации эритроцитов** определяют по количеству ретикулоцитов в периферической крови и по этому значению оценивают эффективность эритропоэза. В норме количество ретикулоцитов в крови — 0,5–1,5% (5–15‰).
- **Количество ретикулоцитов** — индикатор работы красного ростка костного мозга. При их увеличении речь идёт о напряжённом эритропоэзе (гемолитические анемии, железодефицитные анемии). При их уменьшении говорят о неэффективном эритропоэзе (апластические анемии, витамин B_{12}-дефицитные анемии, лейкозы). Ретикулоцитарный криз — повышение содержания ретикулоцитов в ответ на успешное лечение железодефицитной и витамин B_{12}-дефицитной анемий.
- **Концентрация гемоглобина**. В зависимости от уровня Hb различают лёгкую степень анемии (Hb от 80 до 100 г/л), среднюю степень (Hb от 60 до 80 г/л), тяжёлую степень (Hb ниже 60 г/л).

Механизм развития

С учётом механизма развития выделяют следующие группы анемий.

- Анемии, *вызванные нарушением синтеза гема* (гипохромные микроцитарные): железодефицитные анемии, анемии, связанные с нарушением синтеза или утилизации порфиринов.
- Анемии, *вызванные нарушением синтеза глобина*: количественные (талассемии) и качественные (аномальные гемоглобины — гемоглобинопатии).
- Анемии *гемолитические*, связанные с дефектом мембраны эритроцита (микросфероцитоз, овалоцитоз, стоматоцитоз и др.); с дефицитом активности ферментов (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и др.); связанные с образованием АТ к Аг мембраны эритроцита (аутоиммунные гемолитические анемии).
- Анемии *вследствие нарушения синтеза ДНК* (гиперхромные макроцитарные с мегалобластным типом кроветворения): витамин B_{12}-дефицитная анемия, фолиеводефицитная анемия.
- *Апластические* анемии.

В настоящей главе механизмы развития анемий рассматриваются в соответствии с их патогенетической классификацией. В связи с этим все анемии подразделены на постгеморрагические, гемолитические и анемии, обусловленные нарушениями эритропоэза (дизэритропоэтические анемии).

ПОСТГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Анемия может развиться в результате острого или хронического кровотечения.

Острая постгеморрагическая анемия

Острая постгеморрагическая анемия — нормохромная нормоцитарная гиперрегенераторная анемия, возникающая вследствие острой кровопотери в течение короткого периода времени. Минимальная потеря крови, представляющая опасность для здоровья взрослого человека, — 500 мл. Тяжесть клинической картины определяется количеством потерянной крови, скоростью и источником кровотечения.

- **Причина**: массированное кровотечение из повреждённых крупных сосудов или полостей сердца (травмы и хирургические вмешательства, внематочная беременность, нарушения гемостаза, различные заболевания внутренних органов, сопровождающиеся острым кровотечением).
- **Проявления**
  - † Общие признаки анемии (тахикардия, одышка, падение АД и венозного давления, бледность кожных покровов и слизистых оболочек). Выраженность этих изменений может не соответствовать тяжести анемии, так как нередко они появляются в ответ на причину кровотечения (например, боль или травму).
  - † Нарастающее чувство сухости во рту — важный признак острого кровотечения.
  - † Периферическая кровь. Изменения носят стадийный характер и зависят от времени, прошедшего после кровотечения.
    - ‡ Первые часы и сутки.
      - § Нормоцитемическая гиповолемия (эквивалентное уменьшение общего содержания форменных элементов и плазмы крови).
      - § Снижение показателя объёма циркулирующих эритроцитов.
      - § Ht, число эритроцитов, уровень Hb в единице объёма крови в пределах нормы.
    - ‡ 2—3-и сутки после кровопотери.
      - § Снижение уровня Hb ниже нормы.
      - § Уменьшение числа эритроцитов в единице объёма крови и падение Ht.
      - § Сохранение в пределах нормы цветового показателя (в связи с тем что в крови циркулируют зрелые эритроциты, находившиеся в сосудистом русле, в том числе в депо, до кровопотери).

§ Тромбоцитопения (в результате потребления кровяных пластинок в процессе тромбообразования, гемодилюции, а также утраты их при кровопотере).

§ Лейкопения (вследствие потери лейкоцитов во время кровотечения и последующей гемодилюции).

‡ 4–5-е сутки после кровопотери.

§ Пониженное содержание Hb, эритропения, сниженный Ht.

§ Гипохромия эритроцитов (цветовой показатель ниже 0,85). Обусловлена отставанием скорости синтеза Hb от темпа пролиферации эритроидных клеток.

§ Увеличение числа молодых клеток эритроидного ряда: ретикулоцитов, иногда полихроматофильных и оксифильных эритробластов (как результат высокой регенераторной способности костного мозга).

§ Тромбоцитопения и лейкопения.

- **Терапия**. Необходимо восстановление ОЦК (хирургическая остановка кровотечения, гемотрансфузии, коллоидные растворы).

Хронические постгеморрагические анемии

- **Причины**: длительные, повторяющиеся кровотечения в результате нарушения целостности стенок сосудов (например, при инфильтрации в них опухолевых клеток, экстрамедуллярном кроветворении, выраженной венозной гиперемии, язвенных процессах в ЖКТ, коже, слизистых оболочках), эндокринопатий (например, при дисгормональной аменорее) и расстройств гемостаза (например, при нарушении сосудистого, тромбоцитарного или коагуляционного механизмов у пациентов с геморрагическими диатезами).
- Патогенез и проявления связаны в основном с нарастающим дефицитом железа в организме. Они являются частным вариантом железодефицитных анемий. В связи с этим механизм и проявления хронических постгеморрагических анемий рассматриваются далее в разделе «Дизэритропоэтические анемии».

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Гемолитические анемии — большая группа заболеваний, характеризующихся снижением средней продолжительности жизни эритроцитов (в норме 120 дней) и преобладанием интенсивности гемолиза эритроцитов в сравнении с их образованием. Гемолиз (разрушение эритроцита) может быть внесосудистым (в селезёнке, печени или костном мозге) и внутрисосудистым.

Классификация гемолитических анемий

В зависимости от степени замещения разрушенных клеток новыми эритроцитами говорят о компенсированных и некомпенсированных гемолитических анемиях. Гемолитические анемии классифицируют также по этиологическому

фактору — идиопатические (причина не известна) и вторичные (например, вызванные приёмом ЛС), по форме течения — острые, подострые, хронические, по типу дефекта (табл. 21-3).

Таблица 21-3. Классификация гемолитических анемий по виду дефекта

Наследственные	Приобретённые
• Мембранный дефект — наследственные сфероцитоз и эллиптоцитоз • Метаболический дефект — недостаточность Г-6-ФД*; пируват киназы • Гемоглобинопатии — талассемии; серповидноклеточная анемия	• Иммунные дефекты — лекарственный гемолиз, изо-, ауто-, аллоиммунный гемолиз • Механические причины — турбулентность тока крови при артериальной гипертензии, стенозе аорты, искусственных клапанах • Внутрисосудистые коагулопатии (ДВС, тромбоцитопеническая пурпура) • Инфекции — эндотоксины, паразитарные инфекции (малярия) • Мембранный дефект — пароксизмальная ночная гемоглобинурия

Примечание. Г-6-ФД — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа.

Этиология гемолитических анемий

Гемолитические анемии возникают при дефектах эритроцитов (внутриклеточные факторы) либо под воздействием внешних по отношению к эритроцитам причин (внеклеточные факторы). Обычно внутриклеточные факторы — наследуемые, а внеклеточные — приобретённые.

- **Внеклеточные факторы**

  Микроокружение эритроцитов представлено плазмой и эндотелием сосудов. Присутствие в плазме ауто- или изоантител, токсичных веществ или инфекционных агентов вызывает изменения стенки эритроцита, что приводит к его разрушению.

  † Классический пример — гемолитическая аутоиммунная анемия.

  † Изоиммунные гемолитические анемии наблюдают при эритробластозе плода; сюда также можно отнести гемолитические трансфузионные реакции.

  † Дефекты эндотелия сосудов (микроангиопатии) также способны повреждать эритроциты — анемия гемолитическая микроангиопатическая. У детей может протекать остро в виде гемолитико-уремического синдрома.

  † Гемоглобинурия пароксизмальная холодовая.

  † Гемолиз при энзимопатиях.

  † Назначение некоторых ЛС (например, сульфаниламидов, противомалярийных препаратов) приводит к гемолитическому кризу.

- **Внутриклеточные факторы**

Внутриклеточные дефекты включают аномалии мембран эритроцитов, Hb или ферментов. Эти дефекты наследуемы (исключая пароксизмальную ночную гемоглобинурию).

† Дефекты мембран (наследуемый сфероцитоз и эллиптоцитоз, гемоглобинурия пароксизмальная ночная).

† Гемоглобинопатии (например, серповидно-клеточная анемия). Известно более 300 заболеваний, обусловленных точечными мутациями генов глобинов. Дефект молекулы глобина способствует нарушению его полимеризации. Изменяются мембрана, форма эритроцита, увеличивается подверженность гемолизу.

† Энзимопатии.

‡ Аденозиндезаминазы повышенная активность (ген *ADA*, 102700, 20q13.11).

‡ Недостаточность (подробнее см. в статье «Недостаточность ферментов» в приложении «Справочник терминов») аденилат киназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гексокиназы, γ-глутамилцистеин синтетазы, глутатион пероксидазы, глутатион редуктазы, глутатион синтетазы, глюкозо-6-фосфат изомеразы, дифосфоглицерат мутазы, пируват киназы, фосфоглицерат киназы, фосфофруктокиназы и др, а также мутации неферментных белков (например, стоматоцитоз I).

По происхождению все гемолитические анемии подразделяют на первичные (наследственные и врождённые) и на вторичные (приобретённые).

Приобретённые гемолитические анемии

Причинами приобретённых (вторичных) гемолитических анемий являются многочисленные агенты физического, химического и биологического характера, вызывающие повышенный гемолиз эритроцитов.

- **Физические причины**

† Механическое повреждение эритроцитов (например, у пациентов с искусственными клапанами сердца, множественными протезами сосудов или подвергшихся операции с применением аппарата искусственного кровообращения; при длительных пешеходных переходах или беге по жёсткому грунту с развитием так называемой маршевой гемоглобинурии в связи с внутрисосудистым гемолизом эритроцитов, обусловленным их травмированием).

† Воздействие высокой температуры (например, при ожогах кожи и слизистых оболочек, значительной гипертермии — тепловом или солнечном ударе).

† Значительное снижение осмоляльности плазмы крови (например, при ошибочном внутрисосудистом введении гипоосмотической жидкости, дистиллированной воды или гипоосмолярных растворов).

- **Химические агенты** (гемолитические яды). К ним относятся соединения свинца, меди, мышьяка, фосфора, фенилгидразин, нитробензол, некоторые ЛС (например, содержащие нитриты, сульфаниламиды, фенацетин).

- **Биологические агенты**. Имеют растительное, микробное или животное происхождение и составляют значительную часть гемолитических агентов. К ним относятся яды грибов, змей и пчёл, эндо- и экзотоксины микробов (например, гемолитического стрептококка, стафилококков, анаэробных микробов), продукты метаболизма паразитов (например, малярийного плазмодия, лейшманий), дефицит мембраностабилизирующих факторов (например, α-токоферола) а также антиэритроцитарные АТ (например, аутоагрессивные Ig; АТ, образующиеся при переливании несовместимой крови; АТ при резус-конфликте матери и плода).

Среди всех приобретённых гемолитических анемий наибольший удельный вес имеют анемии, обусловленные воздействием на эритроциты аутоагрессивных АТ. Иммунной аутоагрессии могут подвергаться как зрелые эритроциты периферической крови, так и клетки эритроцитарного ростка в костном мозге. В основе аутоагрессии могут лежать патология системы ИБН и/или изменения антигенного спектра тканей.

Патогенез гемолитических анемий

Общий механизм лизиса эритроцитов (рис. 21-7) заключается в дезорганизации фосфолипидно-белковой структуры их мембраны.

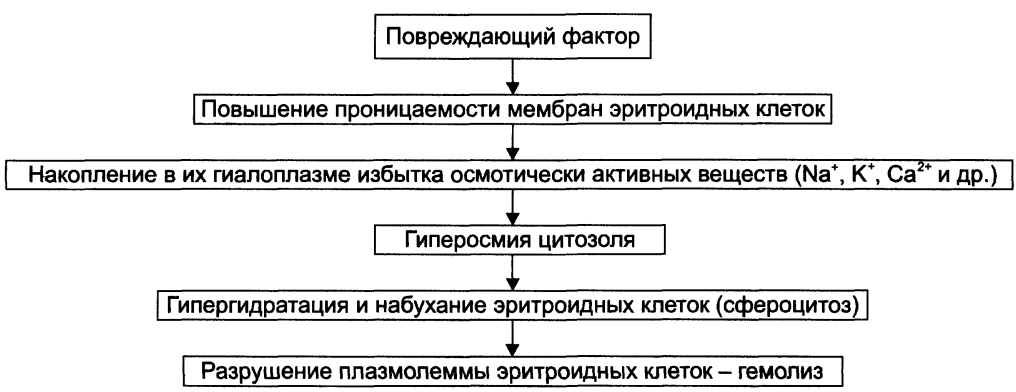


Рис. 21-7. Изменения в эритроцитах, ведущие к их гемолизу.

- **Механизмы повреждения мембраны**

Масштаб повреждений мембраны эритроцита может колебаться в широком диапазоне — от микроразрывов до декомпозиции макромолекул и образования пор. В двух последних случаях развивается каскад нижеперечисленных реакций.

- Повышение проницаемости мембран клеток эритроидного ряда (от проэритробласта до зрелого эритроцита) для ионов и органических веществ.
- Утрата клетками эритроидного ряда микро- и макромолекулярных веществ (K^+, фосфатов, ферментов и др.).

- Избыточное поступление в эритроциты Na^+, Ca^{2+}, органических соединений и воды.
- Высвобождение в цитозоль ионов, микро- и макромолекулярных соединений, ранее находившихся в митохондриях, эндоплазматической сети и других органоидах.
- Увеличение осмоляльности внутриклеточной жидкости (за счёт ионов, метаболитов, липидов, углеводов, белков и их соединений).
- Ток избытка жидкости в клетки по градиенту осмотического и онкотического давления.
- Гипергидратация эритроидных клеток, их набухание, утрата дискоидной формы, округление их (сфероцитоз).
- Разрушение эритроидных клеток.
  - ‡ Наиболее гидратированные клетки гемолизируются в просвете сосудов (внутрисосудистый гемолиз).
  - ‡ Менее гидратированные, но с пониженной способностью к деформации клетки разрушаются в капиллярах тканей, синусах селезёнки, печени, поглощаются и лизируются макрофагами (внутриклеточный гемолиз). При этом высвобождающийся из эритроцитов Hb трансформируется в билирубин (см. рис. 21-2). Он циркулирует в крови, проникает в ткани, а также выводится с экскрементами и мочой. Это манифестирует развитие гемолитической желтухи со свойственными ей расстройствами функций физиологических систем организма.

Гемолиз эритроцитов при первичных гемолитических анемиях обусловлен генетическим парциальным или сочетанным дефектом структуры их мембран, ферментов или Hb. В соответствии с этим выделяют мембранопатии, ферментопатии и гемоглобинопатии.

- **Мембранопатии**. Первичные гемолитические анемии, обусловленные мембранопатиями, характеризуются нарушением белково-липидной структуры и физико-химического состояния мембран эритроидных клеток.
  - † **Причина**: генетический дефект мембранных или околомембранных полипептидов клеток эритроидного ряда.
  - † **Патогенез**. Для первичных гемолитических анемий, развивающихся вследствие мембранных дефектов, характерно присутствие в них аномальных белков (белковозависимые мембранопатии) либо аномальных липидов (липидозависимые мембранопатии).
  - † **Примеры**
    - ‡ Гемолитические анемии, развивающиеся в результате первичной белковозависимой мембранопатии: наследственный сфероцитоз (болезнь *Минковского—Шоффара*), наследуемый эллиптоцитоз, стоматоцитоз, пиропойкилоцитоз, синдром «Rh-ноль».

‡ Гемолитические анемии, развивающиеся вследствие липидозависимой мембранопатии. Характеризуется гемолизом аномальных эритроидных клеток: акантоцитов, эритроцитов при недостаточности лецитин-холестерин-ацилтрансферазы.

- **Ферментопатии**. Первичные гемолитические анемии, обусловленные ферментопатиями, характеризуются нарушением белково-липидной структуры и физико-химического состояния мембран эритроидных клеток и развиваются при генных мутациях ряда ферментов (см. выше раздел «Этиология гемолитических анемий»).
- **Гемоглобинопатии**. Известны сотни гемоглобинопатий, сопровождающихся проявлениями гемолитической анемии (см. далее «Талассемии», а также статью «Гемоглобинопатии» в приложении «Справочник терминов»).

Проявления гемолитических анемий

Проявления гемолитических анемий разнообразны и в значительной степени определяются конкретным заболеванием. Наиболее общие проявления представлены на рис. 21-8.

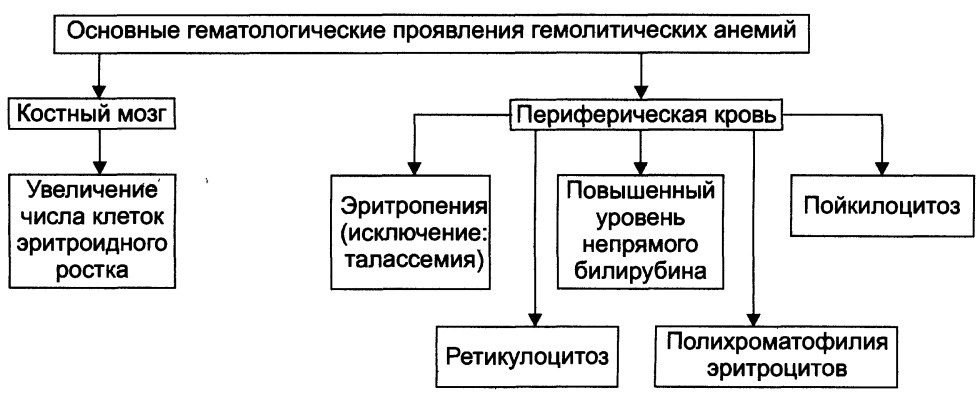


Рис. 21-8. Основные гематологические проявления гемолитических анемий.

Лечение гемолитических анемий

Ниже приведены принципы, цели и методы лечения гемолитических анемий.

Этиотропный принцип. Необходимо устранить (прекратить действие) гемолитические факторы или ввести в организм агенты, дефицит которых вызвал гемолиз эритроцитов (например, рибофлавин, глутатион, флавинат).

Патогенетический принцип. При гемолитических анемиях развиваются эритропения, гемосидероз, гипоксия, нарушения КЩР.

- **Эритропения**. Для предотвращения секвестрации и разрушения эритроцитов в селезёнке и увеличения продолжительности их жизни проводят спленэктомию.

- **Гемосидероз**. Для предотвращения (уменьшения степени) повреждения органов и тканей в результате отложения в них избытка железа (гемосидерина) применяют железосвязывающие вещества (например, десферол).
- **Гипоксия**. Для уменьшения степени расстройств жизнедеятельности организма, вызванных повреждающим действием гипоксии, переливают кровь, эритроцитную массу, применяют антиоксиданты (например, витамины Е и С, дибунол).
- **КЩР**. Для устранения сдвигов показателей КЩР вводят буферные растворы.

Симптоматический принцип. Для нормализации функций органов и их систем, нарушения которых были вызваны гемолизом эритроцитов и гемосидерозом, корректируют деятельность ССС, почек, печени и других органов и тканей.

ДИЗЭРИТРОПОЭТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Дизэритропоэтические анемии классифицируют в зависимости от происхождения (табл. 21-4).

Таблица 21-4. Виды дизэритропоэтических анемий

Обусловленные преимущественным повреждением стволовых клеток
Гипопластическая, апластическая
Обусловленные преимущественным повреждением клеток-предшественниц миелопоэза и/или эритропоэтинчувствительных клеток
Вследствие нарушения синтеза нуклеиновых кислот (мегалобластные): витамин B_{12}-дефицитные, фолиевонезависимая
В результате нарушения синтеза гема: железодефицитная, порфиринодефицитная (железорефрактерная)
Вследствие нарушения синтеза глобинов: талассемии и обусловленные нарушением первичной структуры цепей глобина
В результате нарушения регуляции деления и созревания эритроидных клеток

Указанные в табл. 21-4 дизэритропоэтические анемии можно представить следующим образом (рис. 21-9).

Гипопластическая и апластическая анемии

Гипо- и апластические анемии, развивающиеся в результате преимущественного повреждения стволовых клеток, являются результатом подавления функции костного мозга. По происхождению эти анемии подразделяют на первичные и вторичные.

- К первичным дизэритропоэтическим анемиям относится анемия *Фанкони*.
- Вторичные (приобретённые) — гипо- и апластические — дизэритропоэтические анемии обычно являются результатом действия одного или несколь-

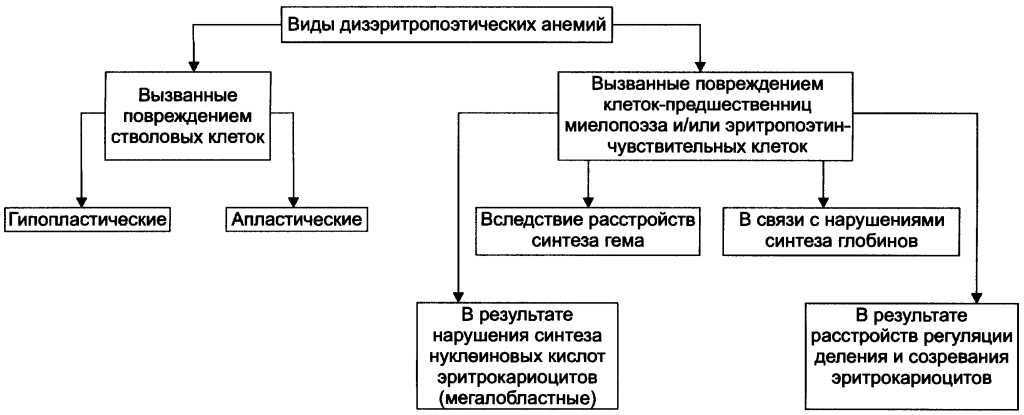


Рис. 21-9. Виды дизэритропоэтических анемий.

ких факторов: физической природы (например, ионизирующего облучения), химической природы (чаще всего ЛС, например, левомицетина, бутадиона, иммунодепрессантов, мепробамата, аминазина, цитостатиков и др.), биологической природы (главным образом вирусов, например, вызывающих гепатит, инфекционный мононуклеоз и др., а также антиэритроцитарных АТ и Т-цитотоксических лимфоцитов).

Патогенез

† Высокие дозы ионизирующей радиации обусловливают гипоплазию костного мозга. Выраженность её зависит от дозы облучения. В основе гипоплазии кроветворной ткани лежат необратимое повреждение и гибель стволовых клеток, вплоть до их полного исчезновения, наблюдающегося при аплазии.

† Химические и биологические факторы (например, вирусы и ЛС) тормозят синтез нуклеиновых кислот и белка в стволовых клетках, нарушают клеточное и/или физико-химическое микроокружение стволовых клеток, что ведёт к расстройствам механизма их пролиферации, повреждают и вызывают гибель стволовых клеток в связи с образованием иммунных лимфоцитов и/или АТ.

Любой из указанных механизмов (или их комбинация) обусловливает нарушение пролиферации и/или гибель стволовых гемопоэтических клеток, включая эритропоэтические. Это и ведёт к развитию гипо- или апластических анемий.

Проявления. Для гипо- и апластических анемий характерны следующие изменения костного мозга и периферической крови (рис. 21-10).

Клинические проявления (в связи с указанными изменениями): признаки гипоксии (недомогание, слабость, гиподинамия, головная боль, быстрая утомляемость и др.), частые кровотечения и кровоизлияния (обусловленные снижением свёртываемости крови) и высокая заболеваемость инфБ (наблюдается у пациентов с лимфопенией).

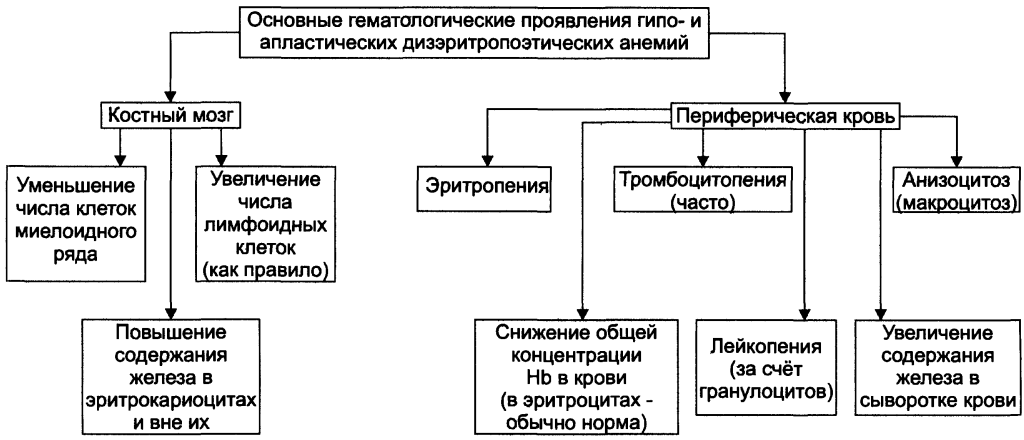


Рис. 21-10. Основные гематологические проявления гипо- и апластических дизэритропоэтических анемий.

Анемия вследствие нарушения синтеза глобиновых ДНК

Анемии вследствие нарушения синтеза глобиновых ДНК — как правило, гиперхромные макроцитарные анемии с мегалобластным типом кроветворения. Мегалобластный эритропоэз возникает вследствие нарушения синтеза ДНК в условиях дефицита витамина B_{12} (цианкобаламина) или фолиевой кислоты, а также при недостаточности метионин синтетазы и дигидрофолатредуктазы. При макроцитарной мегалобластной анемии эритроидный росток костного мозга представляют аномальные эритроидные клетки — мегалобласты. В эту группу анемий входят пернициозная анемия и другие B_{12}-дефицитные анемии, а также фолиеводефицитная анемия. Эти анемии протекают тяжело и трудно поддаются лечению. Именно поэтому мегалобластные анемии ранее называли пернициозными (витамин B_{12}-дефицитные анемии, в том числе анемия *Аддисона–Бирмера*).

- Патогенез мегалобластных анемий см. в статьях «Анемии витамин B_{12}-дефицитные», «Анемия фолиеводефицитная», «Витамин B_{12}», «Гиповитаминоз B_{12}», «Кислота фолиевая», «Недостаточность фолиевой кислоты».
- Проявления мегалобластных анемий приведены на рис. 21-11.

Анемии, развивающиеся при нарушениях обмена железа

К анемиям, развивающимся при нарушениях обмена железа, относят железодефицитные (сидеропенические) и железорефрактерные (сидероахрестические) анемии.

- **Обмен железа в организме**

  Железо участвует в функционировании всех биологических систем. Суточная потребность в железе составляет для мужчин 10 мг, для женщин 18 мг

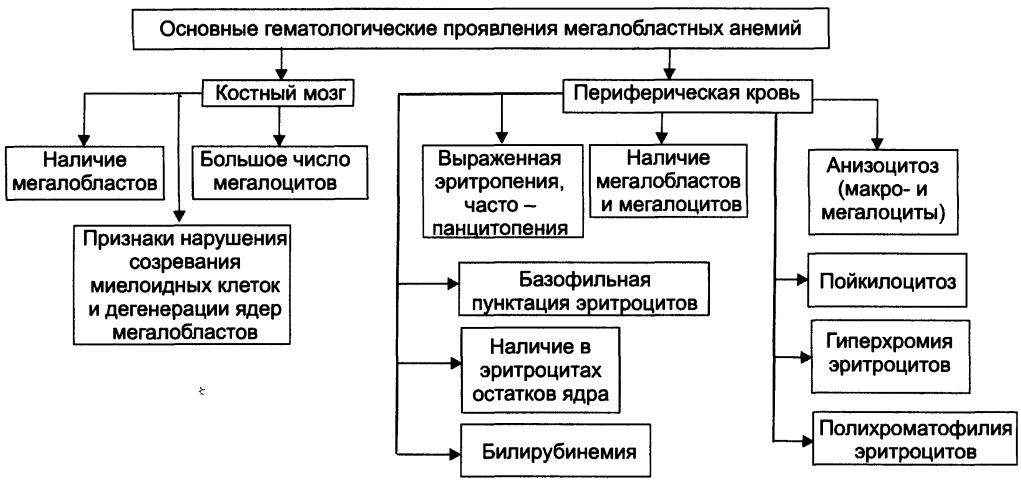


Рис. 21-11. Основные гематологические проявления мегалобластных анемий.

(в период беременности — 38 мг, лактации — 33 мг). Общее количество железа в организме составляет 4–4,5 г. Различают клеточное железо, внеклеточное железо и железо запасов (рис. 21-12).

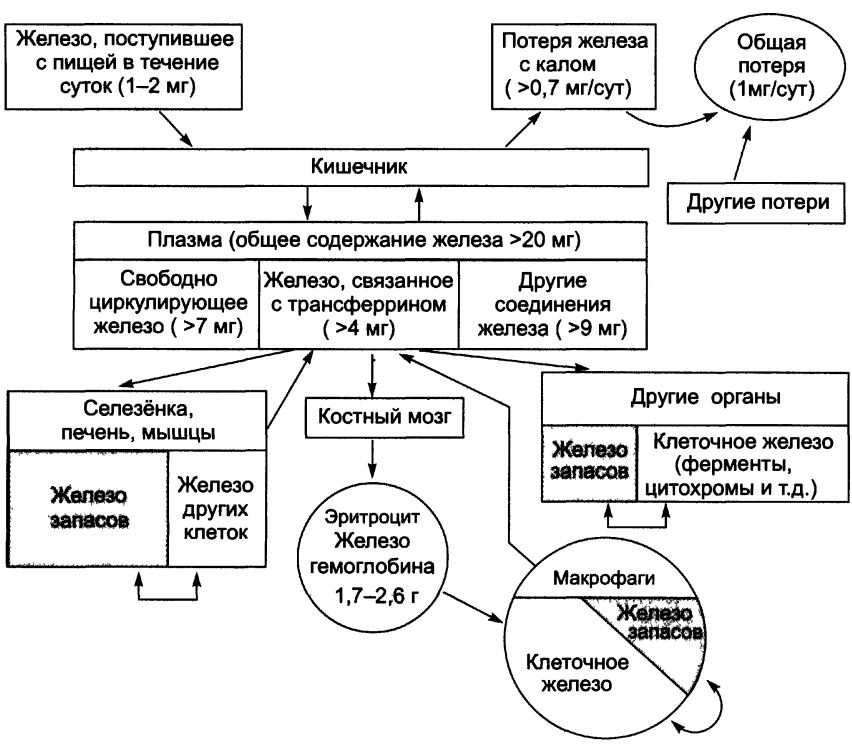


Рис. 21-12. Схема обмена железа (Fe) в организме здорового мужчины с массой тела 70 кг.

† Клеточное железо. Составляет значительную часть от общего количества железа в организме, участвует во внутреннем обмене железа и входит в состав гемсодержащих соединений (гемоглобина, миоглобина, ферментов, например, цитохромов, каталаз, пероксидазы), негемовых ферментов (например, НАДН-дегидрогеназы), металлопротеидов (например, аконитазы).

† Внеклеточное железо. К нему относят свободное железо плазмы и железосвязывающие сывороточные белки (трансферрин, лактоферрин), участвующие в транспорте железа.

† Железо запасов. Находится в организме в виде двух белковых соединений — ферритина и гемосидерина — с преимущественным отложением в печени, селезёнке и мышцах и включается в обмен при недостаточности клеточного железа.

Железо, попадая в организм с пищей, всасывается в кишечнике (в основном в двенадцатиперстной кишке и начальном отделе тощей кишки). Всасывание железа в ЖКТ ограничено и контролируется его концентрацией в плазме (соотношением белков — апоферритина, свободного от железа, и ферритина). Усиливают всасывание аскорбиновая, янтарная, пировиноградная кислоты, сорбит, алкоголь, подавляют — оксалаты, препараты кальция и содержащие кальций продукты (например, творог, молоко и т.д.). В среднем в сутки всасывается 10 мг железа.

Транспорт железа осуществляется белком трансферрином, который переносит железо в костный мозг, в места клеточных запасов железа (паренхиматозные органы, мышцы) и во все клетки организма для синтеза ферментов. Железо погибших эритроцитов фагоцитируют макрофаги.

Физиологическая потеря железа происходит с калом. Незначительная часть железа теряется с потом и клетками эпидермиса. Общая потеря железа — 1 мг/сут. Также физиологическими считают потери железа с менструальной кровью, с грудным молоком.

Дефицит железа в организме развивается, когда потери его превышают 2 мг/сут. К этому могут привести:

† Снижение поступления железа в организм вследствие общего голодания, значительного уменьшения в рационе продуктов питания, содержащих железо, нарушения всасывания железа в ЖКТ (всасывается главным образом двухвалентное железо, входящее в состав гема; нарушение этого процесса развивается при хронических гастритах, энтеритах, резекциях желудка и особенно тонкой кишки).

† Увеличение потерь железа при хронических, повторных кровопотерях (желудочных, кишечных, маточных и др.), а также массированных кровоизлияниях.

† Возрастание расходования железа организмом при беременности и последующем вскармливании ребёнка (за этот период теряется в общей

сложности более 800 мг железа), особенно на фоне ещё не проявляющегося клинического дефицита железа.

- **Железодефицитные анемии**

† Общая и клиническая характеристика железодефицитных анемий рассмотрена в статье «Анемия железодефицитная» (приложение «Справочник терминов»).

† Патогенез железодефицитных анемий приведён на рис. 21-13.

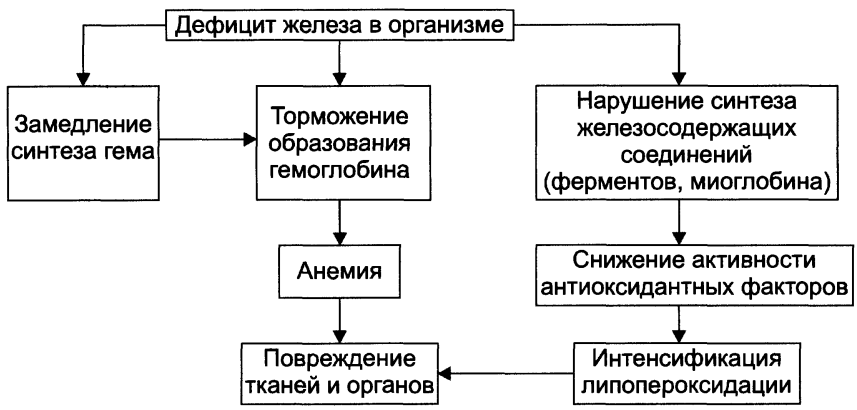


Рис. 21-13. Основные звенья патогенеза железодефицитных анемий.

‡ Дефицит железа в плазме крови и клетках организма обусловливает снижение его содержания в митохондриях эритроидных клеток костного мозга (обмен гемоглобина см. на рис. 21-2).

‡ Это тормозит синтез гема, соединение его с глобином и, следовательно, образование Hb.

‡ Одновременно с этим нарушается синтез и других железосодержащих соединений (как в эритроидных клетках — каталазы, глутатионпероксидазы, так и в клетках паренхиматозных органов — цитохромов, миоглобина, пероксидазы, каталазы и др.).

‡ Недостаток указанных ферментов в эритроцитах приводит к снижению резистентности к повреждающему действию перекисных соединений, повышенному их гемолизу и укорочению времени циркуляции в крови.

† Проявления железодефицитных анемий приведены на рис. 21-14.

‡ Костный мозг.

§ Сохраняется нормобластический тип кроветворения.

§ Часто (но не всегда) наблюдается умеренная гиперплазия клеток красного ростка гемопоэза. Увеличено число базофильных и полихроматофильных эритробластов при уменьшении количества оксифильных (признак торможения эритропоэза).

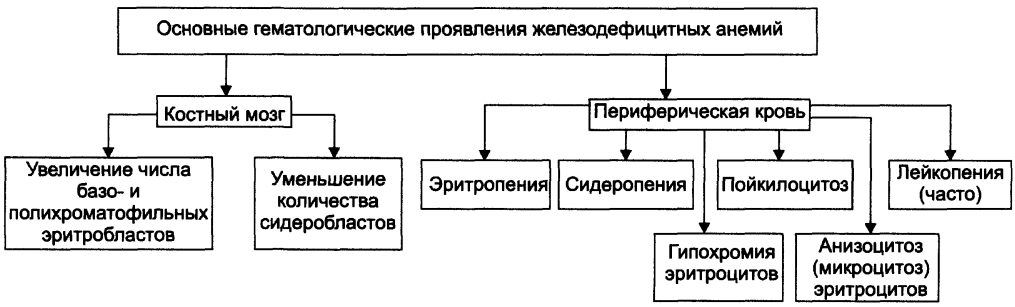


Рис. 21-14. Основные гематологические проявления железодефицитных анемий.

§ Снижено содержание депонированного в костном мозге железа и числа сидеробластов — нормобластов с гранулами железа.

‡ Периферическая кровь.

§ Снижено количество эритроцитов и значительно уменьшено содержание Hb (до 30–40 г/л). Это обусловливает развитие гемической гипоксии.

§ Цветовой показатель снижен до 0,6 и более.

§ Количество ретикулоцитов различно: от нормального до сниженного (при хроническом течении анемии) или повышенного (на начальных этапах анемии).

§ Пойкилоцитоз, анизоцитоз (много микроцитов), наличие «теней» эритроцитов (в связи со сниженным содержанием в них Hb).

§ Уровень железа (Fe^{2+}) в плазме крови понижен (сидеропения) до 1,8–7,2 мкмоль/л (при норме 12–30 мкмоль/л).

§ Количество лейкоцитов имеет тенденцию к снижению (за счёт нейтрофилов).

§ Число тромбоцитов обычно в пределах нормы.

‡ Ткани и органы. В большинстве тканей организма развиваются различные дистрофии. Они вызваны дефектами структуры и функциональной активности железосодержащих ферментов и других соединений (например, глутатионпероксидаз, каталазы, пероксидаз, цитохромов, миоглобина). В связи с этим, а также вследствие развития тканевой гипоксии выявляются мышечная слабость (миастения), шелушение, трещины кожи и слизистых оболочек, повышенная ломкость ногтей, выпадение волос, изменения стенки ЖКТ (сопровождающиеся гипотрофическим глосситом, гастритом, энтеритом).

- **Железорефрактерные анемии**

† Железорефрактерные (порфиринодефицитные, сидеробластные, сидероахрестические) анемии развиваются в результате нарушения включения в гем железа. В молекуле гема железо связано с одной из разновидностей порфирина — протопорфирином (см. рис. 21-2). Порфирины синтезируются во всех клетках организма, но в наибольшем количестве — в эритрокариоцитах костного мозга и клетках печени. Порфирины являются обяза-

тельным компонентом железосодержащих ферментов — каталазы, пероксидаз, цитохромов, а также гемо- и миоглобина.

† Общая и клиническая характеристика железорефрактерных анемий рассмотрена в статье «Анемия сидеробластная» (приложение «Справочник терминов»).

† Железорефрактерные анемии подразделяют на первичные (наследственные и идиопатические) и вторичные (приобретённые).

† Первичные железорефрактерные анемии. Проявления первичных железорефрактерных анемий рассмотрены на рис. 21-15.

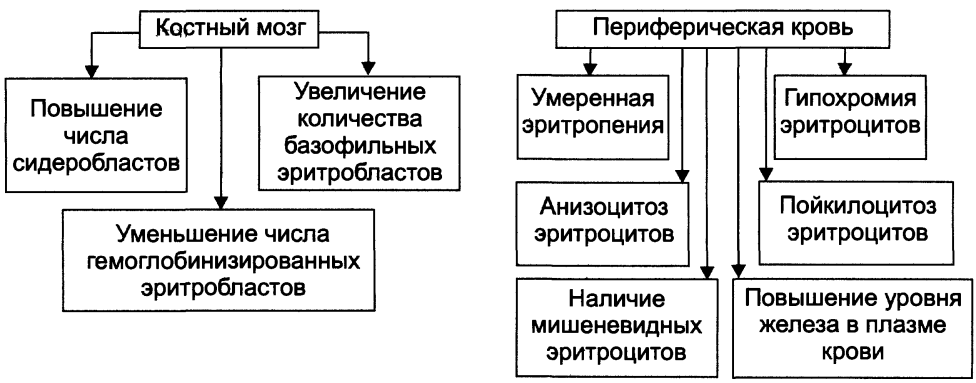


Рис. 21-15. Основные гематологические проявления первичных железорефрактерных (порфиринодефицитных) анемий.

† Приобретённые железорефрактерные анемии.

‡ Наиболее частые причины: дефицит пиридоксина (витамина B_6) и хронические интоксикации (соединениями свинца, алкоголем, антимикобактериальным средством изониазидом).

‡ Патогенез.

§ При дефиците витамина B_6 нарушаются включение железа в молекулу гема и синтез Hb. В связи с этим увеличивается содержание железа в плазме крови и клетках различных органов.

§ При отравлении свинцом происходит блокада сульфгидрильных групп ферментов синтеза протопорфиринов (в частности, синтетазы δ-аминолевулиновой кислоты, декарбоксилазы уропорфириногена) и как следствие — гема.

§ Нарушение синтеза гема нередко (особенно при отравлении соединениями свинца) сочетается со снижением скорости образования глобина (преимущественно β-цепи).

‡ Проявления.

При свинцовом отравлении, как правило, наблюдаются изменения в системе крови, а также признаки поражения нервной системы и ЖКТ.

§ В костном мозге увеличено количество эритробластов, а также сидеробластов.

§ В периферической крови снижено количество эритроцитов (они гипохромные, мишеневидные, с базофильной пунктацией цитоплазмы), увеличено количество ретикулоцитов, повышен уровень железа (до 60–80 мкмоль/л).

§ Железо обнаруживается также в клетках разных органов и тканей, т.е. развивается гемосидероз.

§ В моче значительно увеличено содержание аминолевулиновой кислоты. Это является одним из наиболее характерных признаков свинцового отравления (как следствие блокады свинцом синтетазы δ-аминолевулиновой кислоты).

§ Поражение нервной системы характеризуется развитием энцефалопатии (проявляющейся головной болью, снижением памяти, судорогами), полиневритов (с расстройством движений и чувствительности), парезов.

§ Повреждение ЖКТ проявляется резким снижением аппетита, «свинцовыми коликами» — схваткообразными сильными болями в животе, запорами.

Для витамин B_6-дефицитной анемии характерны незначительное снижение в периферической крови числа эритроцитов, выраженная их гипохромия, анизоцитоз (макроцитоз), пойкилоцитоз, наличие единичных мишеневидных эритроцитов, увеличение содержания железа в сыворотке крови.

Анемии, развивающиеся вследствие нарушения синтеза глобинов

К анемиям, развивающимся вследствие нарушений синтеза глобинов (гемоглобинопатии), относятся множество заболеваний, в том числе разные талассемии, болезнь нестабильного Hb и серповидно-клеточная анемия.

• **Талассемии**

† Общая характеристика и варианты талассемий рассмотрены в статье «Талассемии» (приложение «Справочник терминов»).

† Патогенез талассемий приведён на рис. 21-16.

‡ В связи с тем что одна из цепей глобина синтезируется в меньшем количестве либо совсем отсутствует, нарушается закономерная для нормы количественная сбалансированность двух его цепей.

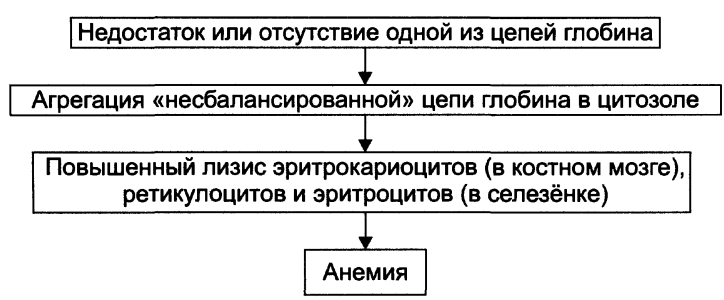


Рис. 21-16. Основные звенья патогенеза талассемий.

‡ Несбалансированная (т.е. не имеющая пары) цепь агрегирует и выпадает в осадок в цитозоле эритроидных клеток, в том числе в ретикулоцитах и эритроцитах периферической крови (тельца *Хайнца*).

‡ Ядросодержащие эритроидные клетки, содержащие несбалансированные агрегированные цепи, разрушаются в костном мозге, а ретикулоциты и эритроциты, циркулирующие в крови, — в селезёнке.

‡ В связи с повышенным разрушением эритроидных клеток в костном мозге и селезёнке часто развивается эритропения. Вместе с тем при некоторых формах талассемии (например, при малой β-талассемии) выявляется эритроцитоз.

† Проявления талассемий представлены на рис. 21-17.

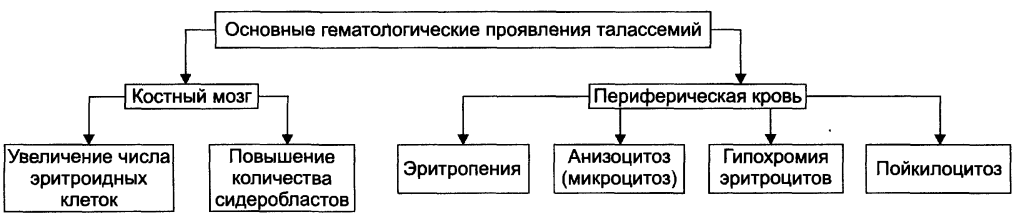


Рис. 21-17. Основные гематологические проявления талассемий.

- **Серповидно-клеточная анемия**

  См. статью «Анемия серповидно-клеточная» в приложении «Справочник терминов».

Лечение дизэритропоэтических анемий

Терапия дизэритропоэтических анемий направлена на устранение или прекращение действия причинных факторов, вызывающих нарушение пролиферации и дифференцировки эритроидных клеток (этиотропная терапия), разрыв патогенетических звеньев анемических состояний — гипоксии, гемосидероза, нарушений КЩР (патогенетическое лечение) и устранение последствий и неприятных симптомов анемий (симптоматическая терапия).

Патофизиология системы лейкоцитов

В крови взрослого здорового человека в условиях покоя до приёма пищи содержится $4–9 \cdot 10^9$/л лейкоцитов. Большое число лейкоцитов находится также за пределами сосудистого русла — в тканях, где они участвуют в реализации реакций иммунного надзора.

Характеристики разных лейкоцитов и лейкоцитопоэзов приведены в статьях «Нейтрофил», «Эозинофил», «Базофилы», «Лимфоциты», «Моноциты» и «Гемопоэз» (см. приложение «Справочник терминов»).

Типовые изменения в системе лейкоцитов характеризуются сочетанными или парциальными отклонениями по ряду параметров (рис. 21-18).

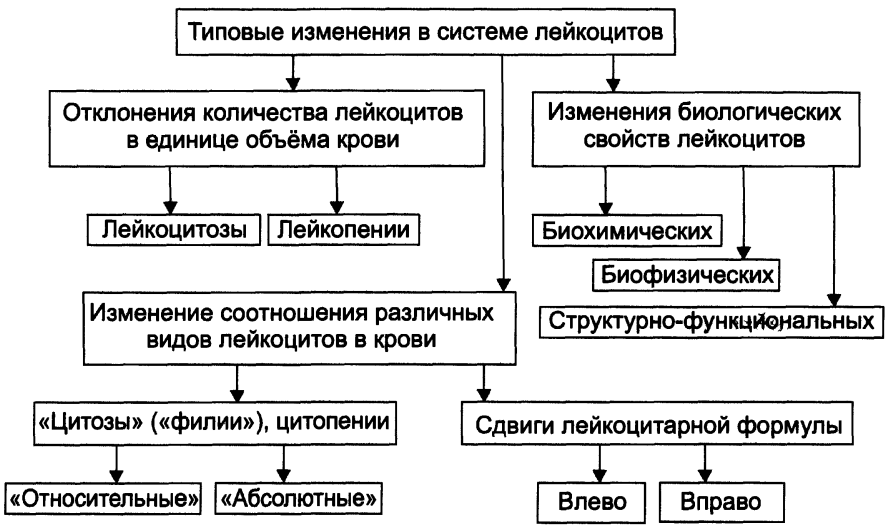


Рис. 21-18. Типовые изменения в системе лейкоцитов.

Типовые изменения количества лейкоцитов в единице объёма крови

К типовым изменениям количества лейкоцитов в единице объёма крови относятся лейкопении и лейкоцитозы.

И лейкопении, и лейкоцитозы, как правило, не являются самостоятельными заболеваниями, а относятся к реакциям, развивающимся при различных болезнях, патологических процессах и состояниях. Излечение болезни, ликвидация патологического процесса или болезненного состояния приводят к более или менее быстрой нормализации общего числа или количества отдельных форм лейкоцитов, соотношения их зрелых клеток, исчезновению признаков дегенерации и не требуют специального лечения.

Отклонения количества находящихся в периферической крови лейкоцитов, а также качественные изменения в них в определённой степени позволяют судить о наличии патологического процесса и динамике его течения, т.е. имеют диагностическое значение (в отличие, например, от лейкозов — самостоятельных заболеваний, имеющих определённые причины, механизмы развития, проявления и требующие специального лечения).

ЛЕЙКОПЕНИИ

Лейкопении — состояния, характеризующиеся уменьшением количества лейкоцитов в единице объёма крови ниже нормы (обычно менее $4 \cdot 10^9$/л). Различа-

ют первичные (врождённые или наследственные) и вторичные (приобретённые) лейкопении.

Первичные лейкопении

К первичным лейкопениям (в подавляющем большинстве случаев речь идёт о нейтропениях) относятся болезнь *Костманна*, синдромы *Грисчелли*, «ленивых» лейкоцитов, *Шедьяка–Хигаси*, врождённая алейкия, семейные нейтропении, периодическая наследственная нейтропения, хроническая гранулематозная болезнь.

Вторичные лейкопении

Причины вторичных (приобретённых) лейкопений.

- Ионизирующая радиация. Химические вещества (бензол, горчичный газ), инсектициды.
- ЛС (могут привести к нейтропении и даже агранулоцитозу): НПВС, антиметаболиты (метотрексат, фторурацил, цитарабин), сульфаниламиды, барбитураты; диакарб, левамизол, тиамазол (мерказолил), хлорамфеникол (левомицетин), изониазид, метициллин, триметоприм, хингамин, алкилирующие вещества [циклофосфамид (циклофосфан)], противоопухолевые антибиотики (доксорубицин).
- Болезни иммунной аутоагрессии (например, СКВ), генерализованные инфекции (брюшной тиф, паратиф, грипп, корь, риккетсиозы, гепатиты), кахексия.

Механизмы развития лейкопений

Развитие лейкопений является результатом нарушения и/или угнетения процессов лейкопоэза, чрезмерного разрушения лейкоцитов в сосудистом русле и органах гемопоэза, перераспределения лейкоцитов в сосудистом русле, потери лейкоцитов организмом, гемодилюции.

- Нарушение и/или угнетение процесса формирования лейкоцитов.
  - † Причины.
    - ‡ Генетический дефект клеток лейкопоэза (например, аномалии генов, контролирующих созревание лейкоцитов).
    - ‡ Расстройство механизмов нейрогуморальной регуляции лейкопоэза (в частности, при гипотиреоидных состояниях, гипокортицизме, снижении уровня лейкотриенов или чувствительности к ним клеток лейкоцитарного ростка гемопоэза).
    - ‡ Недостаток компонентов, необходимых для лейкопоэза (например, при значительном дефиците белков, фосфолипидов, аминокислот, фолиевой кислоты, цианкобаламина).

† Виды. Расстройство лейкопоэза может касаться всех ростков (например, под влиянием высокой дозы радиации) либо преимущественно одного или нескольких из них (например, при длительном приёме амидопирина, мепробамата, хлорохина, колхицина развивается агранулоцитоз, который характеризуется значительным снижением количества гранулоцитов: нейтрофилов, эозинофилов и базофилов, а также моноцитов).

- Чрезмерное разрушение лейкоцитов в сосудистом русле или органах гемопоэза.

  Причины: проникающая радиация и антилейкоцитарные АТ. Противолейкоцитарные АТ могут образовываться вследствие мутаций в геноме В-лимфоцитов, продуцирующих Ig, в ответ на переливание донорской лейкоцитной массы (образующиеся против Аг чужеродных лейкоцитов АТ могут оказывать перекрестное повреждающее действие и на собственные клетки), а также в результате применения ЛС, выступающих в качестве гаптенов (амидопирин, сульфаниламиды, барбитураты). Гаптены обусловливают образование АТ, вызывающих агглютинацию и разрушение лейкоцитов.

- Перераспределение лейкоцитов в различных регионах сосудистого русла (носит временный характер).

  Причины.

  ‡ Шок (анафилактический, травматический, гемотрансфузионный).

  ‡ Тяжёлая и длительная мышечная работа (при ней наблюдается концентрирование лейкоцитов в капиллярах мышц, кишечника, печени, лёгких и одновременно — снижение их числа в других регионах сосудистого русла).

  ‡ Развитие феномена «краевого стояния» лейкоцитов, характеризующегося адгезией большого количества их на стенках микрососудов. Такая картина нередко наблюдается на раннем этапе воспаления, охватывающего большую территорию (например, при роже, флегмоне).

  ‡ Выход большого количества лейкоцитов из сосудистого русла в ткани при их массивном повреждении (например, при перитоните, плеврите, пневмонии, обширном механическом повреждении мягких тканей).

- Повышенная потеря лейкоцитов организмом.

  Причины: острая и хроническая кровопотеря, а также плазмо- и лимфорragии (например, при обширных ожогах, хронических гнойных процессах — остеомиелите, эндометрите, перитоните).

- Гемодилюционная лейкопения (встречается сравнительно редко).

  Причина: гиперволемия в результате трансфузии большого объёма плазмы крови или плазмозаменителей и тока жидкости из тканей в сосудистое русло по градиенту осмотического или онкотического давления (при гиперальдостеронизме, гипергликемии, гиперальбуминемии).

Проявления лейкопений

- Снижение содержания в единице объёма крови лейкоцитов всех направлений дифференцировки (лейкопения) или одного из них: лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, базофилов или эозинофилов (лимфоцито-, моноцито-, эозино-, нейтропения соответственно).
- Уменьшение преимущественно числа молодых форм нейтрофилов (палочкоядерных, метамиелоцитов) на начальных этапах развития лейкопенической реакции. Это свидетельствует об угнетении регенераторной способности кроветворной ткани.
- Увеличение числа молодых форм нейтрофилов (сдвиг лейкоцитарной формулы влево) при прекращении действия причинного фактора. Это является признаком активации лейкопоэза.
- Признаки дегенерации лейкоцитов. Они чаще выявляются в нейтрофилах и моноцитах.
  - † Дегенеративные изменения проявляются различными изменениями контура лейкоцитов (пойкилоцитоз), в частности шиловидными выростами цитолеммы, наличием клеток разного размера (анизоцитоз), сморщиванием или набуханием клеток, появлением вакуолей, токсогенной зернистости и включений в цитоплазме, гиперсегментацией или пикнозом ядер и их разрушением (кариорексис).
  - † Большое число дегенеративных форм лейкоцитов при лейкопении сочетается иногда с уменьшением числа сегментоядерных лейкоцитов и умеренным увеличением содержания палочкоядерных и даже метамиелоцитов (эта картина крови обозначается как дегенеративный ядерный сдвиг влево).
  - † Если увеличивается число сегментоядерных лейкоцитов с признаками дегенеративных изменений в них без увеличения числа палочкоядерных клеток, то говорят о дегенеративном ядерном сдвиге вправо.

Значение лейкопении

При выраженной лейкопении наблюдается снижение резистентности организма (главным образом противоинфекционной, а также противоопухолевой). Это обусловлено тем, что лейкоциты участвуют в реализации гуморального и клеточного звеньев иммунитета, а также фагоцитарной реакции. При лейкопениях часто наблюдается инфицирование организма (с развитием ринитов, бронхитов, плевритов, воспаления лёгких, конъюнктивитов и других форм инфП), возможно также развитие новообразований.

ЛЕЙКОЦИТОЗЫ

Лейкоцитозы — состояния, характеризующиеся увеличением числа лейкоцитов в единице объёма крови выше нормы (более $9 \cdot 10^9$/л).

Причины лейкоцитозов

По генезу лейкоцитозы подразделяют на эндогенные и экзогенные (и те, и другие могут быть инфекционными и неинфекционными). Причинные факторы лейкоцитозов могут быть физическими, химическими и биологическими.

- Физические факторы (например, периодическое воздействие на организм ионизирующей радиации в малых дозах).
- Химические (например, алкоголь; умеренный дефицит кислорода во вдыхаемом воздухе; приём ЛС, стимулирующих пролиферацию клеток).
- Биологические факторы. Их большинство (например, продукты жизнедеятельности живых и компоненты погибших вирусов, бактерий, риккетсий; иммунные комплексы Аг-АТ; повышенный уровень БАВ: лейкопоэтинов, гистамина, продуктов клеточного распада).

Механизмы развития лейкоцитозов

Механизмы развития лейкоцитозов приведены на рис. 21-19.

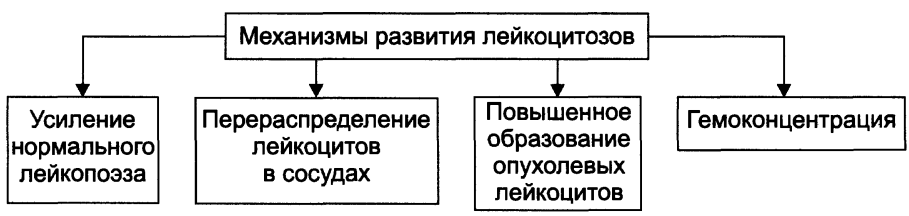


Рис. 21-19. Механизмы развития лейкоцитозов.

Развитие лейкоцитозов является следствием стимуляции лейкопоэза и выхода лейкоцитов из гемопоэтической ткани в периферическую кровь, перераспределения лейкоцитов в сосудистом русле, опухолевой активации лейкопоэза при лейкозах и гематосаркомах, гемоконцентрации.

- Усиление нормального лейкопоэза.

  Причины: повышение уровня и/или активности гуморальных стимуляторов лейкопоэза (например, колониестимулирующих факторов) и снижение содержания и/или активности ингибиторов пролиферации лейкопоэтических клеток и индукторов созревания их. В результате этого происходит увеличение числа пролиферирующих клеток лейкопоэтической ткани, сочетающееся, как правило, с дифференцировкой их в зрелые лейкоциты. Именно это наблюдается, например, при воспалительных реакциях и развитии аллергических процессов.

  Лейкоцитозы с таким механизмом развития обозначают как регенераторные (истинные, абсолютные).

- Перераспределение лейкоцитов в сосудистом русле

† *характеризуется* скоплением большого числа зрелых лейкоцитов в каком-либо регионе организма, отсутствием признаков гиперплазии лейкопоэтической ткани, сохранением общего числа лейкоцитов в крови в пределах нормального диапазона.

† *может наблюдаться* после значительной физической нагрузки («миогенный лейкоцитоз»), при травматическом, гемотрансфузионном, анафилактическом шоке (увеличивается число лейкоцитов в крови микрососудов лёгких, печени, стенок кишечника).

Перераспределительный лейкоцитоз носит временный характер и не сопровождается увеличением числа молодых форм лейкоцитов. Именно поэтому лейкоцитозы с таким механизмом развития называют ложными или относительными.

- Гиперпродукция лейкоцитов при опухолевом поражении гемопоэтической ткани (лейкозах). Является результатом увеличения общего числа лейкоцитов за счёт активации пролиферации лейкозных (опухолевых) клеток и стимуляции деления и созревания нормальных лейкоцитов вследствие появления в организме чужеродных — опухолевых — Аг. Образующееся в ответ на это повышенное количество нормальных лейкоцитов осуществляет иммунные реакции организма.
- Гемоконцентрационный лейкоцитоз.

Причина: гипогидратация организма различного происхождения с развитием гиповолемии (например, в результате повторной рвоты, диареи, полиурии). При общем нормальном числе лейкоцитов содержание их в единице объёма крови увеличено. Одновременно повышено в крови и количество других форменных элементов крови.

Проявления лейкоцитозов

Увеличение числа всех форм лейкоцитов или отдельных их видов (лимфоцитов, моноцитов, разных гранулоцитов) в значительной мере определяется характером причинного фактора.

- При аллергических реакциях, как правило, происходит преимущественное увеличение в крови числа эозинофилов (аллерген обусловливает высвобождение из лимфоцитов стимуляторов эозинофильного лейкопоэза — ИЛ5, ИЛ17, фактора хемотаксиса эозинофилов ECF, эотаксина).
- При инфП, вызванных бактериями (в частности, стрептококками, стафилококками), стимулируются миелопоэз и выброс в кровь гранулоцитов, в основном нейтрофилов.
- При внедрении в организм многих вирусов (например, возбудителей коклюша, гепатита) и некоторых микробов (например, возбудителей туберкулёза, сифилиса, бруцеллёза) происходит преимущественная стимуляция лимфопоэза и увеличение числа лимфоцитов в периферической крови.

Некоторые вирусы, бактерии и простейшие, вызывающие инфБ (например, инфекционный мононуклеоз, краснуху, бруцеллёз, малярию), активизируют также моноцитопоэз и мобилизацию моноцитов из костного мозга в кровь с развитием моноцитоза.

ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ ПРИ ЛЕЙКОЦИТОЗАХ

Истинные лейкоцитозы (регенераторные, абсолютные), развивающиеся за счёт усиления пролиферации клеток миелоцитарного ряда, сопровождаются изменениями лейкоцитарной формулы.

Эти изменения обусловлены увеличением или уменьшением в крови числа молодых форм миелоцитарных клеток и появлением форм, в норме отсутствующих. В таком случае говорят об изменении соотношения зрелых и незрелых форм лейкоцитов — о ядерном сдвиге гранулоцитов влево или вправо. Применение этих терминов связано с расположением названий молодых форм нейтрофилов (палочкоядерных, метамиелоцитов, миелоцитов, промиелоцитов) в левой части лабораторного бланка, а зрелых — в их правой части.

Ядерные сдвиги лейкоцитарной формулы

Поскольку при микроскопии мазка крови основным критерием для идентификации разных форм зрелости зернистых лейкоцитов является характер ядра (форма, размер, интенсивность окраски), сдвиги лейкоцитарной формулы обозначают как ядерные (рис. 21-20).

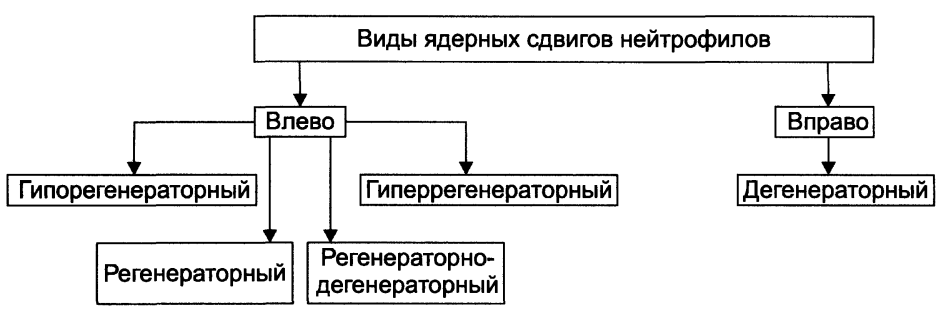


Рис. 21-20. Виды ядерных сдвигов нейтрофилов в лейкоцитарной формуле.

Сдвиг влево характеризуется увеличением количества молодых и незрелых форм нейтрофилов.

Сдвиг вправо проявляется повышением числа сегментированных ядерных форм нейтрофилов и признаками дегенерации лейкоцитов.

- **Сдвиг вправо**

Нередко сочетается с появлением признаков дегенерации лейкоцитов и уменьшением содержания палочкоядерных нейтрофилов.

- **Сдвиг влево**

Сдвиги лейкоцитарной формулы нейтрофилов влево определяются появлением незрелых форм нейтрофилов. Различают гипорегенераторный, регенераторный, гиперрегенераторный и регенераторно-дегенераторный типы сдвига влево.

† Гипорегенераторный. О нём говорят при увеличении содержания палочкоядерных нейтрофилов выше нормы (более 6%), умеренном лейкоцитозе (обычно до $10-11 \cdot 10^9$/л).

† Регенераторный. Характеризуется увеличением выше нормы процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов, появлением в периферической крови метамиелоцитов, лейкоцитозом до $13-18 \cdot 10^9$/л.

† Гиперрегенераторный. Проявляется значительным увеличением содержания палочкоядерных нейтрофилов, наличием в периферической крови большого числа метамиелоцитов и появлением миелоцитов, увеличением общего числа лейкоцитов до $20-25 \cdot 10^9$/л. Вместе с тем общее количество лейкоцитов может быть нормальным или даже сниженным. В отдельных случаях последнее наблюдается после длительного периода значительного лейкоцитоза и обусловлено истощением миелоидного ростка гемопоэтической ткани.

† Регенераторно-дегенераторный. Наблюдается при некоторых инфБ, хронических гнойных процессах, протекающих со значительной интоксикацией. Характеризуется более или менее выраженным увеличением уровня палочкоядерных нейтрофилов, метамиелоцитов и миелоцитов, снижением числа сегментоядерных нейтрофилов (как правило), признаками дегенеративных изменений цитолеммы, цитоплазмы и ядра, увеличением общего числа лейкоцитов.

- **Индекс ядерного сдвига**

Указанные выше изменения соотношения зрелых и незрелых форм нейтрофилов могут быть оценены количественно — путём расчёта индекса ядерного сдвига. Он отражает отношение процентного содержания суммы всех молодых форм нейтрофилов (палочкоядерных, метамиелоцитов, миелоцитов, промиелоцитов) к их зрелым формам.

У здоровых взрослых людей индекс ядерного сдвига колеблется в диапазоне от 0,05 до 0,10. Увеличение его свидетельствует о ядерном сдвиге нейтрофилов влево, уменьшение — о сдвиге вправо.

Перераспределительные и гемоконцентрационные (ложные) лейкоцитозы не сопровождаются изменением лейкоцитарной формулы.

При значительных лейкоцитозах в пунктатах костного мозга и лимфатических узлов отмечаются признаки гиперплазии лимфопоэтической ткани в виде увеличения размеров лимфоидных фолликулов и их зародышевых центров.

Виды и значение лейкоцитозов

Виды и значение лейкоцитозов приведены на рис. 21-21.

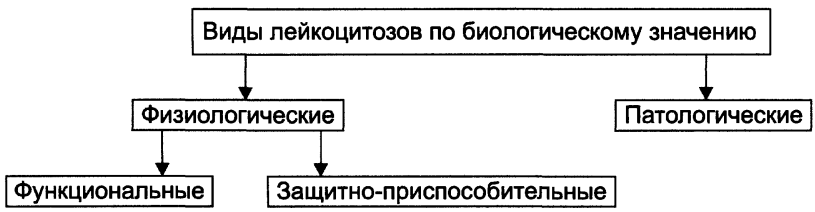


Рис. 21-21. Виды лейкоцитозов по их биологическому значению.

- Физиологические лейкоцитозы.

  К ним относят большую часть лейкоцитозов. Они характеризуются адаптивным характером и адекватностью факторам, вызывающим их. Среди физиологических лейкоцитозов выделяют функциональные и защитно-приспособительные.

  † Функциональный лейкоцитоз. Обусловлен выполнением организмом определённой функции (например, лейкоцитоз во время беременности, увеличение числа лейкоцитов в крови сосудов кишечника после приёма пищи или мышц после длительной физической работы).

  † Защитно-приспособительный. Развивается при воспалительных процессах, повреждении клеток и тканей (например, после инфарктов или инсультов, травмы мягких тканей), стресс-реакции.

  В названных и других подобных случаях лейкоцитоз сопровождается активацией функций лейкоцитов, в том числе одной из важнейших среди них — фагоцитарной. Это способствует повышению резистентности организма к инфекционным и неинфекционным патогенным воздействиям.

- Патологический лейкоцитоз. Наблюдается при лейкозах. Такая разновидность лейкоцитоза, развивающаяся за счёт увеличения числа лейкоцитов опухолевой природы, не имеет адаптивного значения для организма. Лейкозные лейкоциты характеризуются нарушением функциональной активности лейкоцитов: снижена их способность синтезировать и высвобождать цитокины и низка их фагоцитарная активность. В связи с этим у пациентов с лейкозами снижена эффективность реакций иммунитета, нередко развиваются аллергические реакции и болезни иммунной аутоагрессии.

ТИПОВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ

Лейкоцитарная формула — соотношение количества различных видов циркулирующих в периферической крови лейкоцитов. Изменения лейкоцитарной формулы являются следствием увеличения или уменьшения содержания отдельных видов лейкоцитов и в связи с этим — изменения соотношения между ними.

- **Увеличение** сверх нормы числа отдельных видов лейкоцитов обозначают терминами нейтрофилия (нейтрофилёз), базофилия, эозинофилия (эозинофилёз), лимфоцитоз, моноцитоз.
- **Уменьшение** ниже нормального диапазона отдельных разновидностей лейкоцитов обозначают как нейтропения, эозинопения, лимфопения (лимфоцитопения), моноцитопения.

† Агранулоцитоз — отсутствие или значительное снижение абсолютного числа всех видов зернистых лейкоцитов: гранулоцитов (нейтрофилов, эозинофилов и базофилов). Это состояние сочетается, как правило, с лейкопенией.

† Термин «базопения» не употребляют, так как и в норме базофилы могут отсутствовать в периферической крови.

Относительные и абсолютные изменения в лейкоцитарной формуле

При изменениях относительного (процентного) содержания того или иного вида лейкоцитов в лейкоцитарной формуле говорят либо об относительной нейтропении, эозинопении, лимфопении, моноцитопении (при уменьшении процентного содержания лейкоцитов соответствующего вида), либо об относительной нейтрофилии, эозонофилии, относительном моноцитозе, лимфоцитозе (при увеличении их относительного содержания).

Изменения абсолютного содержания лейкоцитов в единице объёма крови обозначают как абсолютная нейтропения, эозинопения, лимфопения, моноцитопения (при уменьшении их абсолютного числа в единице объёма крови) или абсолютная нейтрофилия, эозинофилия, абсолютный моноцитоз или лимфоцитоз (в случае увеличения количества соответствующих разновидностей лейкоцитов).

При характеристике изменений состава лейкоцитов необходимо оценивать как относительное, так и (обязательно!) абсолютное их содержание.

Это определяется тем, что именно абсолютные величины отражают истинное содержание тех или иных видов лейкоцитов в крови, а относительные характеризуют только соотношение различных клеток между собой в единице объёма крови.

† Во многих случаях направленность изменений совпадает. Часто встречается, например, относительная и абсолютная нейтрофилия или нейтропения.

† Отклонение относительного (процентного) содержания клеток в единице объёма крови не всегда отражает изменение их истинного, абсолютного количества. Так, относительная нейтрофилия может сочетаться с абсолютной нейтропенией (подобная ситуация возникает, если относительная нейтрофилия наблюдается в условиях значительной лейкопении: например, содержание нейтрофилов равно 80%, а общее число лейкоцитов составляет лишь $1{,}0 \cdot 10^9$/л).

† Для определения абсолютного количества того или иного вида лейкоцитов в крови необходимо рассчитать эту величину исходя из знания общего числа лейкоцитов и процентного содержания соответствующих клеток (в приведённом примере 80% от $1{,}0 \cdot 10^9$/л составит $0{,}8 \cdot 10^9$/л. Это более чем в два раза меньше $2{,}0 \cdot 10^9$/л — нижней границы нормального абсолютного содержания нейтрофилов).

Сдвиги лейкоцитарной формулы нейтрофилов

При оценке сдвигов лейкоцитарной формулы исходят из того, что в периферической крови могут появляться нейтрофильные лейкоциты разной степени зрелости (метамиелоциты, миелоциты, промиелоциты, миелобласты). При этом определяют (см. выше «Индекс ядерного сдвига») наличие и степень изменения соотношения зрелых и молодых форм указанных гранулоцитов. Изменения обозначают как сдвиг лейкоцитарной формулы нейтрофилов вправо или влево.

Значение

Анализ лейкоцитарной формулы (выявление изменений абсолютного содержания нейтрофилов, эозинофилов и других лейкоцитов, оценка направленности и выраженности нейтрофильного сдвига) позволяет определить наличие и вид лейкоцитоза или лейкопении по клеточному составу, степень сдвигов в содержании и соотношении отдельных форм лейкоцитов, возможный механизм их возникновения.

Так, увеличение общего числа лейкоцитов в сочетании с абсолютной нейтрофилией свидетельствует о регенераторном (истинном) нейтрофильном лейкоцитозе. Если повышение общего числа лейкоцитов сопровождается абсолютной нейтро- и эозинофилией, имеет место регенераторный смешанный — нейтрофильно-эозинофильный лейкоцитоз. Снижение общего содержания лейкоцитов в сочетании с абсолютной лимфопенией — признак истинной лимфоцитарной лейкопении и т.д.

Наличие выраженного ядерного сдвига нейтрофилов влево при нейтрофильном лейкоцитозе обычно свидетельствует об истинной (регенераторной) природе этого лейкоцитоза, а отсутствие такого сдвига чаще наблюдается при перераспределительном механизме развития нейтрофильного лейкоцитоза или при нейтрофильной лейкопении.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ТРОМБОЦИТОВ

Характеристики тромбоцитов и тромбоцитопоэза приведены в статьях «Тромбоциты» и «Гемопоэз» (см. приложение «Справочник терминов»).

Изменения в системе тромбоцитов, как правило, сопровождаются расстройством жизнедеятельности организма в целом и заключаются в увеличении их количества в единице объёма крови выше нормы (тромбоцитозы), либо умень-

шении их числа в единице объёма крови ниже нормального уровня (тромбоцитопении), либо изменении функциональных свойств пластинок (тромбоцитопатии), либо, наконец, в сочетании указанных отклонений.

Тромбоцитозы

Тромбоцитозы — состояния, характеризующиеся увеличением числа тромбоцитов в единице объёма крови выше $320–340 \cdot 10^9$/л.

ВИДЫ ТРОМБОЦИТОЗОВ

По механизму развития различают абсолютные и относительные тромбоцитозы, а среди последних выделяют перераспределительные и гемоконцентрационные.

Абсолютные тромбоцитозы

Абсолютные (истинные, пролиферативные) тромбоцитозы характеризуются возрастанием числа тромбоцитов в крови в результате их повышенного образования.

- Причины.
  - † Генные дефекты. Классический пример: миелопролиферативный идиопатический тромбоцитоз.
  - † Увеличение концентрации и/или активности стимуляторов тромбоцитопоэза: тромбоспондина, тромбопоэтина, FAT, ИЛ3, ИЛ6, ИЛ11.
  - † Опухолевая трансформация мегакариобластов под влиянием канцерогенов с последующей интенсификацией тромбоцитопоэза при гемобластозах. Это наблюдается, например, при мегакариобластных лейкозах. При этом возможно значительное (в 10–15 раз превышающее нормальный уровень) и длительное увеличение числа тромбоцитов в периферической крови.

Относительные тромбоцитозы

Относительные (ложные, непролиферативные) тромбоцитозы не сопровождаются увеличением общего числа тромбоцитов в крови.

- Причины.
  - † Перераспределение тромбоцитов в различных регионах сосудистого русла. Так, число тромбоцитов увеличивается в участках микрососудов с повреждёнными стенками (например, при васкулитах), в первые часы после острой кровопотери, длительного стресса, ожогов, травмы (за счёт выброса крови из депо и выхода из костного мозга).

† Гемоконцентрация — увеличение относительной массы тромбоцитов при неизменном или сниженном объёме плазмы крови. Это может наблюдаться в результате плазморрагии (например, при обширных ожогах) или при значительной потере жидкости (например, у пациентов с длительной диареей, рвотой, при продолжительном интенсивном потоотделении).

ЗНАЧЕНИЕ ТРОМБОЦИТОЗОВ

- Адаптивное значение тромбоцитозов заключается в образовании тромбоцитарного сгустка и в дальнейшем — тромба (например, при нарушении целостности стенки сосуда) и в поддержании оптимального метаболизма в клетках эндотелия и их целостности за счёт выделения при контакте с ними ангиогенных факторов.
- Патогенное значение тромбоцитозов характеризуются избыточной активацией коагуляции белков крови и процесса тромбообразования с нарушением микроциркуляции в тканях (например, при тромбоцитозе у пациентов с мегакариобластным лейкозом).

Тромбоцитопении

Тромбоцитопении — состояния, характеризующиеся уменьшением количества тромбоцитов в единице объёма крови ниже нормы, как правило, менее 180—$150 \cdot 10^9$/л. К тромбоцитопениям относятся также самостоятельные заболевания и некоторые синдромы, сопутствующие другим болезням.

ПРИЧИНЫ

Тромбоцитопении могут быть вызваны различными факторами физической, химической и биологической природы (см. раздел «Этиология и патогенез» в статье «Тромбоцитопении» приложения «Справочник терминов»).

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ

Механизм развития тромбоцитопений заключается в реализации одного или нескольких из следующих процессов (рис. 21-22):

- Подавление тромбоцитопоэза. Обусловливает абсолютную гипорегенераторную тромбоцитопению. Это может наблюдаться при гемобластозах; метастазах новообразований в костный мозг; лучевой болезни; применении некоторых ЛС (например, тиазидных диуретиков или химиотерапевтических препаратов), избирательно подавляющих созревание мегакариоцитов; дефиците витамина B_{12} или фолиевой кислоты; врождённом дефиците мегакариоцитарных колониеобразующих единиц в костном мозге (вследствие этого развивается амегакариоцитарная тромбоцитопения).

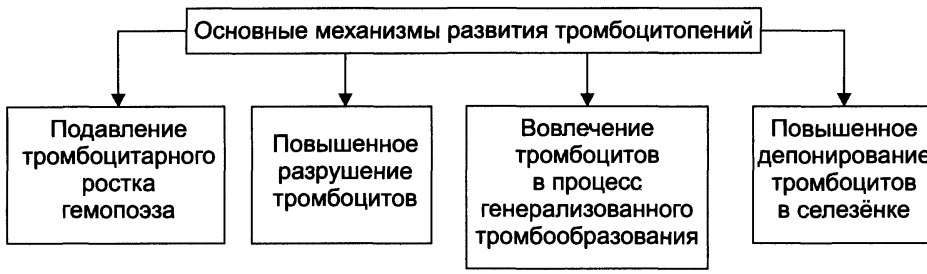


Рис. 21-22. Основные механизмы развития тромбоцитопений.

- Повышенное разрушение тромбоцитов (см. раздел «Этиология и патогенез» в статье «Тромбоцитопении» приложения «Справочник терминов»).
- Массированное «потребление» тромбоцитов. Выявляется при генерализованном тромбообразовании (например, при ДВС-синдроме на этапе образования большого числа тромбов).
- Избыточное депонирование тромбоцитов в селезёнке. Этот синдром обозначают как гиперспленизм. В норме в селезёнке содержится около 30% всего пула тромбоцитов. Увеличение размеров селезёнки (спленомегалия) обусловливает депонирование значительного числа тромбоцитов с исключением их из системы гемостаза. При значительном увеличении селезёнки возможно депонирование 90% всего пула тромбоцитов. Оставшиеся в кровотоке тромбоциты имеют нормальную продолжительность циркуляции. Гиперспленизм характеризуется умеренной тромбоцитопенией, нормальным количеством мегакариоцитов в костном мозге и значительным увеличением селезёнки.

ПРОЯВЛЕНИЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЙ

- Костный мозг.
  - † Гиперплазия костного мозга. Проявляется увеличением в нём числа мегакариобластов и мегакариоцитов. Наблюдается при повышенном разрушении или генерализованном «потреблении» тромбоцитов.
  - † Гипоплазия костного мозга. Выявляется у пациентов с гемобластозами (лейкозами), лучевой болезнью, метастазами опухолей (не относящихся к гемобластозам) в костный мозг.
  - † Снижение содержания гликогена и активности ряда ферментов (например, лактатдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) в мегакариобластах и мегакариоцитах, что уменьшает продолжительность жизни тромбоцитов.
- Периферическая кровь: уменьшение числа тромбоцитов и увеличение их размеров при обычно нормальном количестве эритроцитов, Hb, лейкоцитов. При выраженном геморрагическом синдроме возможно развитие анемии.
- Система гемостаза. Проявления тромбоцитопений в системе гемостаза представлены на рис. 21-23.

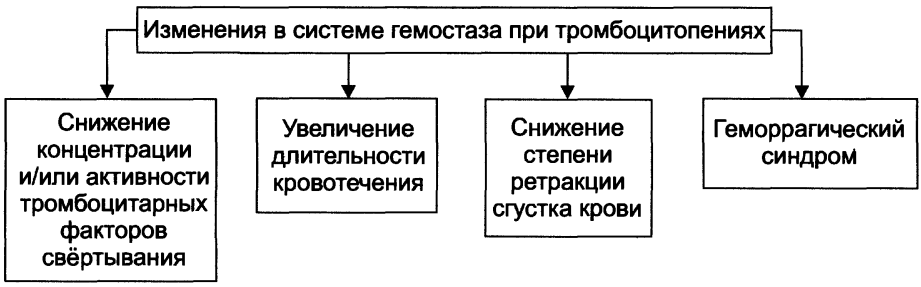


Рис. 21-23. Изменения в системе гемостаза при тромбоцитопениях.

ТЕРАПИЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЙ

Ниже приведены принципы, цели и методы лечения тромбоцитопений.

Этиотропный принцип

Нужно прекратить (уменьшить степень) патогенное действие факторов, вызывающих тромбоцитопению. Для этого проводят спленэктомию и удаляют гемангиомы, необходимы также защита от лучистой энергии; замена вызывающих тромбоцитопению ЛС, предупреждение попадания в организм веществ, обусловливающих тромбоцитопению (этанола, соединений золота и др.), инактивация и элиминация противотромбоцитарных АТ и др.

Патогенетический принцип

Для уменьшения потребления и/или разрушения тромбоцитов, активации тромбоцитопоэза, нормализации содержания и активности в крови про- и антиагрегантов, факторов свёртывающей, противосвёртывающей и фибринолитической систем проводят трансфузию тромбоцитов, пересадку костного мозга, лимфо- и/или плазмаферез (удаление из крови антитромбоцитарных АТ и лимфоцитов), а также применяют иммунодепрессанты, антикоагулянты, антиагреганты.

Симптоматический принцип

Для нормализации функций органов и их систем, нарушенных вследствие тромбоцитопении, необходимы вливания цельной крови и тромбоцитной массы, а также лечение постгеморрагических состояний.

Тромбоцитопатии

Тромбоцитопатии — состояния, характеризующиеся нарушением свойств тромбоцитов (адгезивного, агрегационного, коагуляционного) и, как правило, расстройствами гемостаза. Тромбоцитопатиям (в отличие от тромбоцитопений)

свойственны стабильные, длительно сохраняющиеся функциональные, биохимические и морфологические изменения в тромбоцитах. Они наблюдаются даже при нормальном количестве тромбоцитов и не исчезают при устранении тромбоцитопении (если таковая имелась).

ВИДЫ

Тромбоцитопатии подразделяют на первичные (наследственные и врождённые) и вторичные (приобретённые).

- Первичные тромбоцитопатии. Развиваются при генных дефектах. Примеры: болезнь *фон Виллебранда*, тромбастения *Глянцманна*, недостаточность тромбоксан А синтетазы.
- Вторичные тромбоцитопатии. Развиваются при воздействии химических и биологических факторов.
  - † Химические факторы.
    - ‡ Гиповитаминозы (дефицит аскорбиновой кислоты, цианкобаламина).
    - ‡ Избыток продуктов обмена веществ, в норме выводящихся почками. Считают, что они (возможно, креатинин) деполимеризуют крупномолекулярные полимеры фактора VIII.
    - ‡ Некоторые ЛС (подробнее см. в разделе «Этиология» статьи «Тромбоцитопатии» в приложении «Справочник терминов»).
  - † Биологические факторы.
    - ‡ Вещества, образующиеся в опухолевых клетках. Они нарушают деление и созревание мегакариоцитов. Это наблюдается при различных формах лейкозов или метастазах солидных опухолей в кроветворную ткань.
    - ‡ Продукты деградации фибриногена и фибрина (ДВС-синдром).
    - ‡ Повышенное содержание в плазме крови нормальных и аномальных белков при болезни *Вальденстрёма* и миеломной болезни.
    - ‡ Повышенная концентрация в плазме крови факторов свёртывающей системы (например, при переливании больших доз крови, плазмы, концентратов прокоагулянтов).

ПАТОГЕНЕЗ ТРОМБОЦИТОПАТИЙ

В основе развития как первичных, так и вторичных тромбоцитопатий лежит расстройство одного или нескольких процессов (рис. 21-24).

Парциальная или сочетанная реализация указанных механизмов обусловливает либо преимущественное нарушение контактной активности тромбоцитов (их агрегация и/или адгезия), либо преимущественные расстройства их прокоагулянтных свойств.

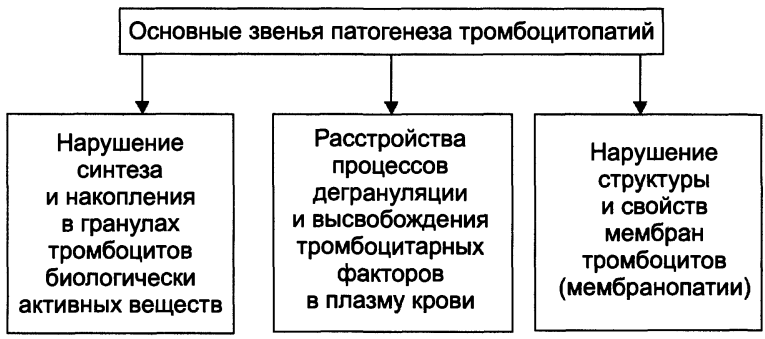


Рис. 21-24. Основные звенья патогенеза тромбоцитопатий.

- Нарушение контактной активности тромбоцитов. В большинстве случаев включает одно, а иногда несколько из указанных ниже звеньев:

  † Нарушения синтеза и/или накопления в гранулах тромбоцитов их содержимого. Эти нарушения ведут к расстройствам гемостаза и состояния эндотелия стенок сосудов.

  † Расстройства механизма дегрануляции при взаимодействии тромбоцитов с агрегирующими факторами — АДФ, катехоламинами, тромбоксаном A_2, коллагеном и др. Эти расстройства, как и нарушения синтеза и/или накопления в гранулах их компонентов, снижают контактную (адгезивную и агрегационную), а также прокоагулянтную активность тромбоцитов (способность инициировать процесс тромбообразования).

  † Аномалии физико-химических свойств и/или химического состава и структуры мембран тромбоцитов. Чаще наблюдаются дефицит гликопротеинов, нарушения структуры и соотношения различных фракций мембранных фосфолипидов. Эти изменения также обусловливают нарушения адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов.

- Нарушения прокоагулянтной активности тромбоцитов включают:

  † Снижение синтеза, содержания и/или активности фосфолипидного фактора 3 тромбоцитов (фактора коагуляции белков крови). Этот фактор при совместном действии с другими прокоагулянтами обусловливает переход протромбина в тромбин.

  † Нарушение высвобождения тромбоцитарного фактора 3 из тромбоцитов. Обусловлено наследуемыми, врождёнными или приобретёнными мембранопатиями, аномалиями канальцев и элементов цитоскелета тромбоцитов. Это препятствует взаимодействию фактора 3 тромбоцитов с плазменными факторами гемокоагуляции на поверхности тромбоцитов. Указанные аномалии приводят к нарушениям процесса свёртывания белков крови и тромбообразования.

- У ряда пациентов выявляются аномалии механизмов и контактной, и прокоагулянтной активности тромбоцитов одновременно. Так, при синдроме *Вискотта–Олдрича* отмечается нарушение образования и хранения компо-

нентов плотных гранул различного типа тромбоцитов, а также освобождения их содержимого. Эти изменения сопровождаются расстройством адгезивной, агрегационной и прокоагулянтной активности тромбоцитов.

ПРОЯВЛЕНИЯ ТРОМБОЦИТОПАТИЙ

- Геморрагический синдром. Проявляется внутренними и внешними кровотечениями, а также кровоизлияниями в различные органы, ткани, кожу, слизистые оболочки.
- Различные расстройства микрогемоциркуляции: изменения объёма и скорости кровотока в сосудах микроциркуляторного русла, турбулентный его характер и др. Это нередко ведёт к нарушениям обмена веществ в тканях (в связи с развитием капилляротрофической недостаточности), различным дистрофиям, эрозиям и изъязвлениям.
- Значительные изменения функциональных свойств тромбоцитов (адгезивного, агрегационного, прокоагуляционного).
- Дефекты гранул тромбоцитов: отсутствие или уменьшение их числа (например, при синдроме *серых* тромбоцитов), нарушение высвобождения их содержимого.
- Отклонения от нормы размера и формы мегакариоцитов и тромбоцитов.

ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЦИТОПАТИЙ

Лечение тромбоцитопатий представляет сложную задачу и у многих пациентов (особенно с наследственными и врождёнными формами) проводится в течение всей жизни. Ниже приведены принципы, цели и методы лечения тромбоцитопатий.

Этиотропный принцип

Нужно прекратить (уменьшить степень) патогенное действие факторов, вызывающих тромбоцитопатию. Для этого осуществляют меры, направленные на прекращение действия (защиту от воздействия) факторов физического, химического, биологического характера, лечение болезней, патологических процессов и состояний, вызывающих тромбоцитопатию.

Патогенетический принцип

Для предотвращения (уменьшения степени) нарушений адгезивной, агрегационной и прокоагулянтной активности тромбоцитов необходимо введение проагрегантов, инъекции прокоагулянтов и/или антифибринолитических препаратов (ε-аминокапроновой кислоты, парааминометилбензойной кислоты), применение веществ, стимулирующих «реакцию высвобождения»

(АТФ, магния сульфат, магния тиосульфат), а также переливание цельной крови, тромбоцитной массы, белковых препаратов крови (фибриногена, тромбина и др.).

Симптоматический принцип

Для нормализации функций органов и тканей, нарушенных вследствие расстройств микрогемоциркуляции, кровотечений и кровоизлияний при тромбоцитопатии, следует вводить растворы, нормализующие реологические свойства крови (плазмозаменители, плазма), останавливать кровотечение, лечить постгеморрагические состояния.

НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА

Система гемостаза — комплекс факторов и механизмов, обеспечивающих оптимальное агрегатное состояние крови (рис. 21-25).

В узком (прикладном) смысле термин «гемостаз» (от гр. *haima* — кровь, *stasis* — остановка) применяют для обозначения собственно процесса остановки кровотечения.

- Система гемостаза включает факторы и механизмы трёх категорий:
  - † обеспечивающие коагуляцию белков крови и тромбообразование (свёртывающая система);
  - † обусловливающие торможение или блокаду коагуляции белков плазмы и процесс тромбообразования (противосвёртывающая система);
  - † реализующие процессы лизиса фибрина (фибринолитическая система).
- Биологическая роль системы гемостаза состоит в обеспечении оптимальных реологических свойств крови и реализации процесса гемокоагуляции, адгезии, агрегации и активации форменных элементов крови с образованием тромба при повреждении стенок сосудов или сердца. Это предотвращает или уменьшает потерю крови организмом.
- **Типовые формы патологии системы гемостаза.**

  Многочисленные нарушения системы гемостаза подразделены на три группы.
  - † Усиление свёртываемости крови и тромбообразования — гиперкоагуляция и развитие тромботического синдрома.
  - † Уменьшение свёртываемости крови и тромбообразования — гипокоагуляция и развитие геморрагических синдромов.
  - † Фазное нарушение состояния системы гемостаза (ДВС-синдром): фаза гиперкоагуляции, сопровождаясь интенсивным потреблением прокоа-

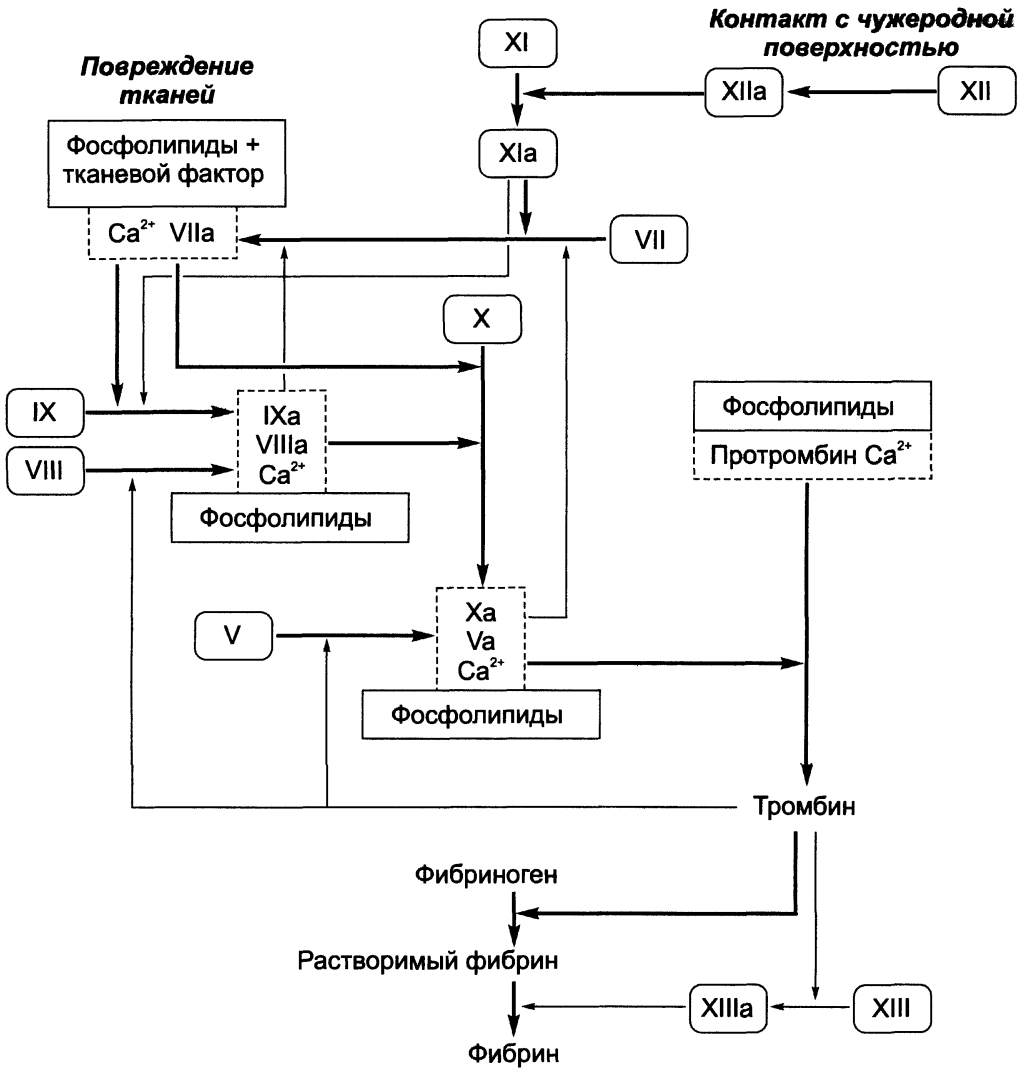


Рис. 21-25. Гемокоагуляционный каскад. Активация фактора XII запускает внутренний механизм; высвобождение тканевого фактора и активация фактора VII запускают внешний механизм коагуляции. Оба пути приводят к активации фактора X (Д.М. Зубаиров, 1995).

гулянтов, переходит в фазу гипокоагуляции. Развиваются коагулопатия потребления и тромбогеморрагический синдром.

Тромботический синдром

Тромботический синдром, или тромбофилия (от гр. *thrombos* — ком, сгусток, *phileo* — люблю) — состояние, характеризующееся чрезмерной (неадекватной) коагуляцией крови и тромбообразованием, ведущими к ишемии тканей и органов.

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ

- Повреждение стенок сосудов и сердца (например, при их механической травме, атерогенезе, васкулитах, ангиопатиях у пациентов с СД).
- Патология форменных элементов крови (например, тромбоцитопатии, гемолиз эритроцитов, чрезмерное повышение адгезии и агрегации тромбоцитов и эритроцитов).
- Патология факторов системы гемостаза.
  - † Абсолютное или относительное преобладание эффектов прокоагулянтных факторов.
  - † Недостаточность антикоагулянтных и фибринолитических факторов (например, при системном атеросклерозе, СД, гипертонической болезни, эндотоксинемиях, шоковых состояниях).

МЕХАНИЗМЫ

Механизмы гиперкоагуляции и тромботического синдрома представлены на рис. 21-26.

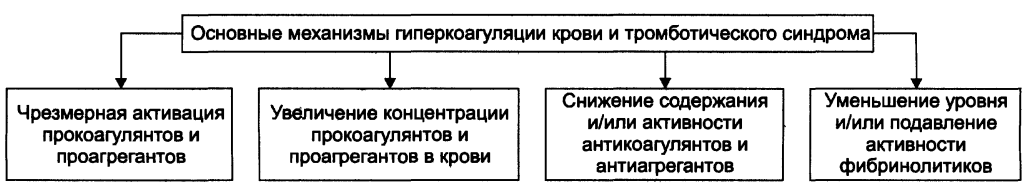


Рис. 21-26. Основные механизмы гиперкоагуляции и тромботического синдрома.

- Чрезмерная активация прокоагулянтов и проагрегантов.

  Наиболее частые причины.

  - † Гиперлипопротеинемии. Липопротеины активируют фактор *Хагемана* (фактор свёртывания XII) и стимулируют активность протромбиназы.
  - † Повышенный уровень антифосфолипидных АТ (IgG, IgM) при антифосфолипидном синдроме. АТ к анионным фосфолипидам стимулируют реакцию высвобождения из тромбоцитов, эндотелиоцитов, кардиомиоцитов и некоторых других клеток прокоагулянтов и их последующую активацию. Такой механизм тромбообразования выявляется, например, при СКВ и ишемической болезни сердца (ИБС).
  - † Массированные травмы мягких тканей (например, при механическом повреждении органов, тканей, конечностей, синдроме длительного раздавливания), ожоги большой площади, шоковые состояния, сепсис.

- Увеличение концентрации в крови прокоагулянтов и проагрегантов (фибриногена, протромбина, акцелерина, проконвертина, тромбина и др.).

† Наиболее частые причины.

‡ Гиперкатехоламинемия. Катехоламины активируют процесс синтеза фибриногена (например, при патогенном стрессе или феохромоцитоме).

‡ Гиперкортицизм (с гиперпродукцией глюкокортикоидов). Глюкокортикоиды стимулируют образование протромбина, проакцелерина, фибриногена.

‡ Атеросклеротическое поражение стенок артерий. Потенцирует синтез фибриногена, протромбина, фактора *Хагемана*, антигемофилических глобулинов и др.

‡ Септицемия. Стимулирует гиперпродукцию тканевого тромбопластина.

† Последствия чрезмерной активации и/или увеличения в крови прокоагулянтов и проагрегантов: гиперкоагуляция белков крови, адгезия, агрегация и активация форменных элементов крови, образование единичных тромбов, генерализованный тромбоз (наблюдается при ДВС-синдроме).

• Снижение содержания и/или угнетение активности антикоагулянтов и антиагрегантов.

Наиболее частые причины.

† Наследственный дефицит антитромбина. Характеризуется снижением синтеза антитромбина III, а также его сродства к гепарину.

† Печёночная, почечная или панкреатическая недостаточность. Все эти состояния обусловливают снижение синтеза гепатоцитами антитромбина III.

† Гиперлипопротеинемии. Обусловливают снижение уровня гепарина в крови (за счёт его адсорбции на поверхности форменных элементов крови и иммунных комплексов, например при СКВ или пурпуре *Шёнляйна–Геноха*).

† Наследственная или приобретённая недостаточность протеинов С и S. Вторичный (приобретённый) дефицит этих белков наблюдается при печёночной недостаточности, СД, лейкозах, массивных травмах, респираторном дистресс-синдроме взрослых.

• Уменьшение уровня и/или подавление активности фибринолитических агентов.

Наиболее частые причины.

† Подавление синтеза и выделение клетками в кровь активатора плазминогена. Наблюдается у пациентов с атеросклерозом, инфарктом миокарда, ревматоидным артритом).

† Наследственная или приобретённая гиперпродукция антиплазминов.

† Снижение продукции фактора XII (например, при васкулитах или ДВС-синдроме). Именно это послужило причиной смерти больного тромбофилией по фамилии *Хагеман* (его именем назван фактор XII).

ПОСЛЕДСТВИЯ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ И ТРОМБОЗА

- Нарушения центральной, органотканевой и микрогемоциркуляции с исходом в инфаркт. При этом характер и тяжесть нарушений кровообращения определяются видом сосуда, поражённого тромбозом (артерии или вены, микрососуды или магистральные стволы), количеством тромбированных сосудов, наличием коллатералей и условий для их развития, скоростью и масштабом процесса тромбообразования, значимостью для организма, органа или ткани. Наиболее опасны тромбы в сосудах мозга, сердца, лёгкого, поджелудочной железы, надпочечников, кишечника.
- Расстройства кровообращения, не завершающиеся инфарктом. Они обусловливают гипоксию тканей и органов (первично-циркулярного типа), развитие дистрофических изменений и снижение их функций, гипотрофию и гипоплазию тканевых и клеточных элементов, сдавление ткани дистальнее места пристеночного венозного тромба (расширенной веной и отёчной тканью), образование тромбоэмболов (чаще в связи с разрушением венозного тромба).

Геморрагические заболевания и синдромы

Геморрагические заболевания и синдромы — патологические состояния, характеризующиеся повышенной кровоточивостью в результате недостаточности одного или несколько элементов гемостаза.

ЭТИОЛОГИЯ

Выделяют наследственные и приобретённые формы геморрагических заболеваний и синдромов.

- Наследственные формы связаны с генетически детерминированными патологическими изменениями сосудистой стенки, аномалиями мегакариоцитов, тромбоцитов, адгезионных белков плазмы крови и плазменных факторов свёртывающей системы крови.
- Приобрётенные формы в большинстве случаев обусловлены поражением кровеносных сосудов иммунной, иммунокомплексной, токсикоинфекционной и дисметаболической этиологии (различные васкулиты), поражением мегакариоцитов и тромбоцитов различной этиологии (тромбоцитопатии), патологией адгезионных белков плазмы крови и факторов свёртывающей системы крови и многофакторными нарушениями свёртывающей системы крови (острые ДВС-синдромы).

ВИДЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

По происхождению различают следующие виды геморрагических заболеваний и синдромов: васкулиты, тромбоцитопении, тромбоцитопатии, коагулопатии, ДВС.

- **Васкулиты**. Обусловлены первичным поражением сосудистой стенки с возможным вторичным развитием коагуляционных и тромбоцитарных нарушений. К этой группе относят наследственную геморрагическую телеангиэктазию *Рандю–Ослера*, синдром *Элерса–Данло*, синдром *Марфана*, гигантские гемангиомы при синдроме *Казабаха–Мерритт*, геморрагический васкулит *Шёнляйна–Геноха*, эритемы, геморрагические лихорадки, гиповитаминозы С и В и др.

- **Тромбоцитопении**. Развиваются в результате первичного поражения мегакариоцитарно-тромбоцитарного ростка, перераспределения тромбоцитов и их депонирования в селезёнке, повышенного разрушения (например, при СКВ или идиопатической тромбоцитопенической пурпуре), повышенного потребления тромбоцитов и образования тромбов (ДВС, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура), применения некоторых ЛС.

- **Тромбоцитопатии**. Характеризуются наличием аномальных тромбоцитов с нарушением их функций. Наиболее распространённые среди них — тромбастения *Глянцманна* и болезнь *фон Виллебранда*.

- **Коагулопатии**. Обусловлены нарушениями свёртывания крови.

  † Наследственные коагулопатии: гемофилия А, гемофилия В, болезнь *фон Виллебранда*, дефицит факторов свёртывания крови.

  † Приобретённые коагулопатии: витамин К-зависимые коагулопатии (возникают при недостаточности функции печени, нарушении всасывания витамина К, алиментарной недостаточности витамина К, приёме ЛС, таких как кумарин), ДВС, патология печени (приводит к дефициту многих факторов свёртывания), патологические ингибиторы свёртывания (*волчаночный* антикоагулянт; специфические ингибиторы свёртывания — АТ, специфичные к отдельным коагуляционным белкам).

  † Нарушения стабилизации фибрина, повышенный фибринолиз, в том числе при лечении прямыми и непрямыми антикоагулянтами, фибринолитиками (стрептокиназой, урокиназой, алтеплазой и др.).

  † Другие приобретённые расстройства свёртывания: дефицит факторов свёртывания крови может возникать при соматических заболеваниях (например, при амилоидозе — дефицит фактора Х).

- **ДВС-синдромы**. Являются следствием комплексных нарушений различных звеньев системы гемостаза.

ТИПЫ КРОВОТОЧИВОСТИ

Различают следующие типы кровоточивости.

- Капиллярный, или микроциркуляторный (петехиально-синячковый), тип кровоточивости. Характеризуется петехиальными высыпаниями, синяками и экхимозами на кожных покровах и слизистых оболочках. Часто сочетается с повышенной кровоточивостью слизистых оболочек (носовые кровотечения,

меноррагии). Возможно развитие тяжёлых кровоизлияний в головной мозг. Этот тип кровоточивости характерен для тромбоцитопений и тромбоцитопатий, болезни *фон Виллебранда*, недостаточности факторов протромбинового комплекса (VII, X, V и II), некоторых вариантов гипо- и дисфибриногенемий, умеренной передозировки антикоагулянтов. При наследственных тромбоцитопатиях обычно отмечают синячковый тип кровоточивости, петехиальная сыпь не характерна.

- Гематомный тип кровоточивости. Характеризуется болезненными, напряжёнными кровоизлияниями в подкожную клетчатку, мышцы, крупные суставы, в брюшину и забрюшинное пространство. Гематомы могут привести к сдавлению нервов, разрушению хрящей и костной ткани, нарушению функций опорно-двигательного аппарата. Иногда развиваются почечные и желудочно-кишечные кровотечения. Характерны длительные кровотечения при порезах, ранениях, после удаления зубов и хирургических вмешательств, часто приводящие к развитию анемии. Этот тип кровоточивости наблюдают при некоторых наследственных нарушениях свёртываемости крови (гемофилии А и В, выраженная недостаточность фактора VII), приобретённых коагулопатиях, сопровождающихся появлением в крови ингибиторов факторов VIII, IX, VIII+V, и при передозировке антикоагулянтов, а также при наследственной тромбоцитопатии с отсутствием пластиночного фактора 3.
- Смешанный капиллярно-гематомный тип кровоточивости. Характеризуется петехиально-синячковыми высыпаниями, сочетающимися с обширными плотными кровоизлияниями и гематомами. Наблюдают при наследственных (выраженная недостаточность факторов VII и XIII, тяжёлая форма болезни *фон Виллебранда*) и приобретённых (острые ДВС-синдромы, значительная передозировка прямых и непрямых антикоагулянтов) нарушениях.
- Васкулитно-пурпурный тип кровоточивости. Проявляется геморрагическими или эритематозными (на воспалительной основе) высыпаниями, возможно развитие нефрита и кишечных кровотечений; наблюдают при инфекционных и иммунных васкулитах.
- Ангиоматозный тип кровоточивости. Характеризуется повторными, строго локализованными и привязанными к локальной сосудистой патологии кровотечениями. Наблюдают при телеангиэктазиях, ангиомах, артериовенозных шунтах.

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ КРОВОТОЧИВОСТИ

Основные причины гипокоагуляции и кровоточивости представлены на рис. 21-27.

МЕХАНИЗМЫ ГИПОКОАГУЛЯЦИИ

Механизмы гипокоагуляции и кровоточивости представлены на рис. 21-28.

Рис. 21-27. Основные причины гипокоагуляции белков крови и геморрагического синдрома.

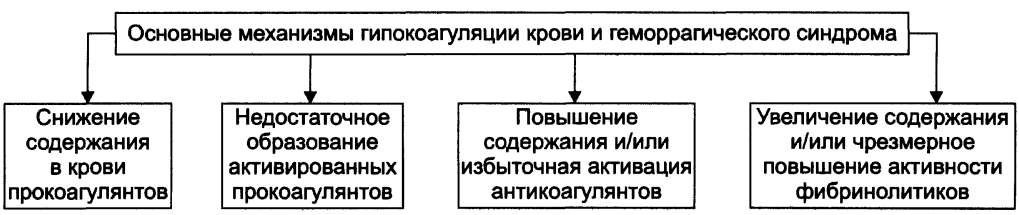


Рис. 21-28. Основные механизмы гипокоагуляции крови и геморрагического синдрома.

Геморрагические заболевания и синдромы могут быть вызваны патологией сосудов (вазопатиями), тромбоцитов (тромбоцитопатиями), системы гемостаза (коагулопатиями).

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПАТОЛОГИЕЙ СОСУДОВ

Типичные заболевания этой группы — болезнь *Рандю–Ослера*, пурпура *Шёнляйна–Геноха*, первичные геморрагические васкулиты.

Болезнь *Рандю–Ослера*

Рандю–Ослера–Уэбера болезнь (телеангиэктазия наследственная геморрагическая, ангиома наследственная геморрагическая, болезнь *Ослера–Уэбера*, болезнь *Ослера*) — наследственная (ℜ) ангиопатия, проявляющаяся множественными телеангиэктазиями и геморрагическим синдромом. Частота. 1:16 000 населения. По характеру генного дефекта различают два типа заболевания.

- Тип I (*187300, 9q33–q34.1, мутация гена *ENG* [131195], кодирующего белок эндоглин, связывающийся с трансформирующим фактором роста TGFβ).

- Тип II (*600376, 12p11–p12, мутация гена *ACVRLK1* [601284], кодирующего киназу рецептора активина).

Проявления

- Начало заболевания после наступления полового созревания.
- Телеангиэктазии (расширение венул) на лице, губах, слизистой оболочке ротовой полости, на кончиках пальцев, слизистой оболочке ЖКТ, внутренних органах.
- Кровотечения из расширенных сосудов (носовые, желудочно-кишечные и др.).
- Железодефицитная анемия.

Лечение и профилактика

Для остановки кровотечений используют средства местной и общей гемостатической терапии (орошения раствором тромбина и 5% раствором аминокапроновой кислоты, тампонада носа масляными тампонами, отслойка слизистой оболочки в области кровотечения, прижигание). Более эффективна криотерапия. Иногда приходится прибегать к хирургическому лечению (иссечение ангиом, пластика перегородки носа, перевязка и эмболизация артерий). Также используют баротерапию, прижигания с помощью лазера. При сопутствующем дефиците фактора *фон Виллебранда* проводят трансфузии свежезамороженной плазмы, введение криопреципитата. При развитии анемии проводят гемотрансфузии, назначают препараты железа.

Больным следует избегать травматизации слизистых оболочек в местах расположения ангиом. Слизистую оболочку носа смазывают ланолином (с тромбином) или нейтральными маслами. При вступлении в брак необходимо медико-генетическое консультирование.

Геморрагический васкулит

Геморрагический васкулит (анафилактоидная пурпура, иммунокомплексный васкулит, болезнь *Шёнляйна–Геноха*) — кровоточивость, обусловленная поражением сосудов малого калибра иммунными комплексами и компонентами системы комплемента (см. статью «Пурпура» в приложении «Справочник терминов»).

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПАТОЛОГИЕЙ ТРОМБОЦИТОВ

К геморрагическим синдромам, обусловленным патологией тромбоцитов (тромбоцитопении и тромбоцитопатии), относятся идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, тромбастения *Глянцманна*, синдром *Бернара–Сулье* (см. раздел «Патофизиология тромбоцитов» главы 21 и соответствующие статьи в приложении «Справочник терминов»).

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЯМИ СВЁРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

Организация свёртывающей системы крови и этапы гемокоагуляционного каскада рассмотрены на рис. 21-25.

Виды коагулопатий

Наследственные коагулопатии.

- Дефицит компонентов фактора VIII (гемофилия А, болезнь *фон Виллебранда*) и фактора IX (гемофилия В); это наиболее распространённые наследственные коагулопатии (более 95% случаев). См. статью «Гемофилия» в приложении «Справочник терминов».
- Дефицит факторов VII, X, V и XI (по 0,3–1,5% случаев).
- Дефицит других факторов: XII (дефект *Хагемана*), II (гипопротромбинемия), I (гиподисфибриногенемия), XIII (дефицит фибринстабилизирующего фактора) встречают крайне редко (единичные наблюдения).

Приобретённые коагулопатии.

- ДВС-синдром.
- Дефицит или угнетение активности факторов протромбинового комплекса (II, VII, X, V) при заболеваниях печени, обтурационной желтухе, дисбактериозах кишечника, передозировке антагонистов витамина К (кумарины, фенилин), геморрагическая болезнь новорожденных.
- Коагулопатии, связанные с появлением в крови иммунных ингибиторов факторов свёртывания (чаще всего АТ к фактору VIII).
- Кровоточивость, обусловленная гепаринизацией, введением препаратов фибринолитического [(стрептокиназа, урокиназа, алтеплаза (актилизе)] и дефибринирующего действия.

Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание

Тромбогеморрагические состояния характеризуются мозаичной (во времени и по месту преимущественной локализации в организме) сменой фазы гиперкоагуляции и тромбоза фазой гипокоагуляции, фибринолиза и геморрагического синдрома. Клинически наиболее значимым проявлением тромбогеморрагических состояний является диссеминированное внутрисосудистое свёртывание (ДВС) крови.

ДВС — патогенетически сложное состояние, возникающее при различных заболеваниях и при терминальных состояниях. ДВС характеризуется рассеянным внутрисосудистым свёртыванием белков крови, агрегацией её форменных элементов, активацией и истощением компонентов свёртывающей и фибринолитической систем, блокадой сосудов микроциркуляции в органах с последующим микротромбообразованием.

В конечной фазе ДВС развиваются два, казалось бы противоположных, явления — повышенное тромбообразование и тяжёлый геморрагический синдром (они наблюдаются в разных регионах сосудов и в разное время, сменяя друг друга).

ДВС-синдром — частая приобретённая форма патологии — чреват смертью пациента (летальность колеблется в диапазоне 30—60%) и требует проведения неотложных специализированных врачебных мероприятий.

ПРИЧИНЫ

Наиболее частые и значимые группы причин развития ДВС-синдрома перечислены на рис. 21-29.

- Повреждение тканей и высвобождение ими факторов, стимулирующих гемостаз (активируют внешний механизм свёртывания, см. рис. 21-25).

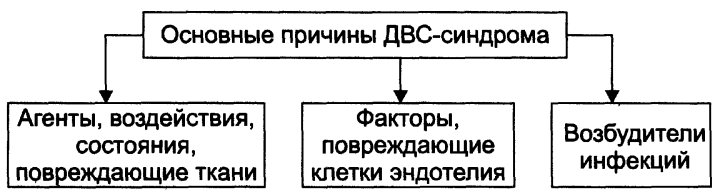


Рис. 21-29. Основные причины ДВС-синдрома.

† Акушерские синдромы: преждевременная отслойка, предлежание и разрывы плаценты, эмболия околоплодными водами, атонические маточные кровотечения, антенатальная гибель плода, плодоразрушающие операции, *кесарево* сечение, пузырный занос, аборт во II триместре беременности.

† Усиленный гемолиз (в том числе и внутрисосудистый): трансфузии компонентов крови, кризы гемолитических анемий, отравление гемолитическими ядами, гемолитико-уремический синдром.

† Онкологические заболевания: солидные опухоли и гемобластозы.

† Массивные повреждения тканей: ожоги, отморожения, электротравмы, синдром длительного сдавливания, огнестрельные ранения, переломы трубчатых костей, особенно осложнённые жировой эмболией, оперативные вмешательства.

† Острые и подострые воспалительно-деструктивные процессы: панкреонекроз, перитониты, деструктивные пневмонии.

- Повреждение эндотелия сосудов (запускает внутренний механизм свёртывания) — расслаивающая аневризма аорты, прогрессирующий атеросклероз сосудов, системные заболевания (СКВ, ревматоидный артрит), гемолитико-

уремический синдром, острый гломерулонефрит, различные лихорадки и аллергические реакции.

- Инфекции. Бактериальные токсины повреждают эндотелий. Продукты жизнедеятельности микроорганизмов, а также воспалительные изменения органов, выброс медиаторов воспаления активируют тканевые факторы. Сепсис сам по себе представляет сочетание генерализованного инфекционного заболевания и ДВС-синдрома.

ПАТОГЕНЕЗ

Массивное поступление в кровь тканевого тромбопластина активирует свёртывание белков крови и тромбоцитарный гемостаз, что приводит к множественному тромбообразованию (гиперкоагуляционная стадия ДВС-синдрома), а затем — к истощению факторов свёртывания (гипокоагуляционная стадия ДВС-синдрома). Внутрисосудистое свёртывание крови сменяется гипокоагуляцией и тяжёлым геморрагическим синдромом. Пусковой механизм ДВС-синдрома — активация коагуляционного гемостаза (рис. 21-30).

Рис. 21-30. Общая схема патогенеза ДВС-синдрома.

ДВС-синдром характеризуется, как правило, «взрывным» началом и прогрессирующим течением. В ходе его развития выделяют три фазы (стадии): гиперкоагуляции, коагулопатии потребления, гипокоагуляции.

Стадия гиперкоагуляции

Стадия гиперкоагуляции и тромбообразования (гиперкоагуляционно-тромботическая стадия) кратковременна. На этой стадии активируются оба пути свёртывания крови — внутренний, активируемый повреждением эндотелия, и внешний, запускаемый тканевыми факторами (например, тромбопластиноподобными веществами, продуктами протеолиза и др.). Внутрисосудистое свёртывание белков крови (включая фибринообразование), а также адгезия и агрегация тромбоцитов приводят к возникновению микротромбов. Тромбообразование обусловливает нарушение микроциркуляции в тканях, что сопровождается развитием гипоксии и нарушением их трофики. Основные звенья патогенеза и проявления стадии гиперкоагуляции представлены на рис. 21-31.

Рис. 21-31. Основные звенья патогенеза и проявления стадии 1 ДВС-синдрома (стадии гиперкоагуляции и тромбообразования).

Для стадии гиперкоагуляции и тромбообразования характерны активация свёртывающей системы крови, высвобождение прокоагулянтов и проагрегантов, повреждение клеток эндотелия, генерализованная повышенная коагуляция, образование тромбов рыхлой консистенции, формирование тромбов, фиксированных на стенках сосудов, нарастающее потребление факторов свёртывающей, противосвёртывающей и фибринолитической системы, а также тромбоцитов.

Стадия коагулопатии потребления

Стадия коагулопатии потребления характеризуется повышенным потреблением и истощением факторов свёртываемости и тромбоцитов, развитием гипофибриногенемии и недостаточностью антикоагулянтов.

Основные звенья патогенеза и проявления стадии коагулопатии потребления представлены на рис. 21-32.

Проявления:
* гипофибриногенемия
* снижение концентрации в крови антитромбина III
* нарастание уровня продуктов деградации фибрина в крови
* значительная тромбоцитопения
* кровотечение из повреждённых сосудов
* кровоизлияния

Рис. 21-32. Основные звенья патогенеза и проявления стадии 2 ДВС-синдрома (стадии коагулопатии потребления).

Стадия гипокоагуляции

Стадия гипокоагуляции (гипокоагуляционно-геморрагическая фаза) проявляется геморрагическим синдромом. В её основе лежат три основных процесса.

† Быстрое истощение компонентов свёртывающей системы крови (протромбина и фибриногена), физиологических антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С, S).

† Снижение содержания тромбоцитов вследствие их потребления тромбами.

† Усиленный фибринолиз (в ответ на повышенное образование фибрина).

При благоприятном течении ДВС-синдрома, своевременных и адекватных лечебных мероприятиях возможно блокирование механизма синдрома и его «обратное» развитие. Происходят восстановление кровообращения в поражённых зонах, снижение продукции тромбина, повышение концентрации гемостатических факторов, нормализация содержания тромбоцитов. Основные звенья патогенеза и проявления стадии гипокоагуляции приведены на рис. 21-33.

ПРОЯВЛЕНИЯ

Проявления ДВС-синдрома складываются из симптомов как основной патологии, так и самого синдрома. При остром течении первая (гиперкоагуляционная) стадия протекает быстро и может в считанные минуты смениться гипокоагуляцией.

- О первой стадии синдрома говорят тогда, когда на фоне основного заболевания (патологических процессов, перечисленных выше) появляются признаки полиорганной недостаточности вследствие тромбозов, не характерных для

Проявления:
* значительная гипофибриногенемия
* критическое падение уровня антитромбина III в крови
* существенное повышение содержания продуктов деградации фибрина
* критическая тромбоцитопения
* нарастающее кровотечение
* кровоизлияния в неповреждённые ткани
* полиорганная недостаточность

Рис. 21-33. Основные звенья патогенеза и проявления стадии 3 ДВС-синдрома (стадии гипокоагуляции).

фоновой патологии (например, цианоз, одышка, кашель, застойные хрипы, олигурия, анурия, желтуха, спутанность сознания).

- На гипокоагуляционной стадии ДВС выявляются петехии и экхимозы (в местах инъекций, наложения манжетки тонометра, трения одеждой), кровотечения из операционных ран, метроррагии, носовые и желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в кожу, слизистые оболочки, паренхиматозные органы. В результате кровоизлияния в надпочечники может развиться острая надпочечниковая недостаточность (синдром *Уотерхауса—Фридерихсена*).

- При выраженной кровопотере часто наблюдается гиповолемический шок, усугубляющий тканевую гипоксию и ацидоз. Проявления: нарушение сознания; бледные, холодные кожные покровы, их мраморность; приглушённость сердечных тонов, брадикардия. При нарастании расстройств может развиться кома.

- **Основной диагностический тест** (в том числе до появления клинических проявлений) — изменения коагуляционного гемостаза.

  † Фаза гиперкоагуляции: увеличена концентрация тромбопластина, протромбина; время свёртывания менее 4 мин; паракоагуляционные тесты не изменены; повышена спонтанная агрегация тромбоцитов.

  † Стадия коагулопатии потребления: концентрация фибриногена менее 2 г/л; паракоагуляционные тесты положительные; увеличена концентрация продуктов деградации фибрина; тромбиновое время более 30—35 с, протромбиновое время более 20 с; концентрация антитромбина III менее 75%.

† Фаза гипокоагуляции: увеличено время кровотечения; концентрация фибриногена менее 1,5 г/л; паракоагуляционные тесты часто отрицательны; концентрация продуктов деградации фибрина более $2 \cdot 10^2$ мг/л; тромбиновое время более 35 с; протромбиновое время более 22 с; концентрация антитромбина III 30–60%; содержание тромбоцитов снижено.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

Успех лечения во многом зависит от ранней диагностики. Больного переводят в реанимационное отделение, при необходимости проводят ИВЛ.

Этиотропная терапия

Учитывая, что ДВС-синдром — «вторая болезнь», лечение направлено на устранение или снижение патогенного действия причинного фактора — «первой болезни» (например, антибактериальная терапия при сепсисе, устранение акушерской патологии, ликвидация последствий гемолиза эритроцитов и т.п.).

Патогенетическое лечение

- Коррекция гемостаза.
  - † В фазу гиперкоагуляции при отсутствии активного кровотечения вводят гепарин внутривенно медленно в изотоническом растворе хлорида натрия (1000 ЕД/ч). Также следует ввести не менее 1000 мл свежезамороженной плазмы в/в (быстрая инфузия под контролем центрального венозного давления).
  - † В фазу гипокоагуляции проводят трансфузии свежезамороженной плазмы в дозе 1000 мл и более до нормализации показателей коагулограммы. Трансфузии повторяют каждые 6–8 ч.
  - † При геморрагическом синдроме, сочетающемся с тромбоцитопенией, вводят тромбоцитную массу.
- Восстановление объёма крови физиологическим раствором, компонентами крови. При этом следует избегать перегрузки сердца объёмом и развития отёка лёгкого.
- Коррекция газового состава крови и КЩР: подача кислорода, введение растворов натрия гидрокарбоната.
- Нормализация почечного кровотока (при артериальной гипотензии вводят дофамин в дозах, не оказывающих инотропного действия). При развитии острой почечной недостаточности проводят гемодиализ.
- Снижение концентрации в крови иммунных комплексов, продуктов фибринолиза и бактериальных токсинов (с этой целью проводят плазмаферез).

Симптоматическое лечение

Симптоматическая терапия имеет целью облегчение состояния пациента. Для этого устраняют неприятные, тягостные ощущения (болевые, психоэмоциональные и др.), а также проводят мероприятия по устранению недостаточности функции органов и физиологических систем.

Профилактика

Профилактика повторного развития ДВС — ликвидация или предупреждение возникновения условий, провоцирующих развитие ДВС (терапия основного заболевания, введение гепарина при гиперкоагуляции, повторные трансфузии свежезамороженной плазмы).

Прогноз

Прогноз во многом зависит от эффективности терапии основного заболевания, своевременности диагностики ДВС-синдрома, адекватности лечебных мероприятий.

Летальность при ДВС составляет 40–60%. Основные причины смерти: острая почечная недостаточность, дыхательная недостаточность, кровоизлияние в мозг, надпочечники, острая кровопотеря, приводящая к развитию шока и комы.

Гемобластозы

Гемобластозы — опухоли, возникающие из клеток кроветворной ткани.

Гемобластозы подразделяют на лейкозы (системные опухолевые заболевания), лимфомы (солидные опухоли) и миелопролиферативные новообразования. Для лимфоидных гемобластозов предложена классификация REAL (**R**evised **E**uropian–**A**merican classification of **L**ymphoid neoplasms, см. статью «Классификация REAL» в приложении «Справочник терминов»). В клинической практике используют не родовое понятие «лейкоз», а названия конкретных нозологических форм лейкоза (разных его стадий и определённых иммуно-, фено- и генотипов), каждая из которых подразумевает конкретную программу лечения.

Согласно МКБ-10, к злокачественным новообразованиям «лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей» (коды МКБ — С81–С96) относятся болезнь *Ходжкена* (лимфогранулематоз), *неходжкенские* лимфомы (лимфосаркомы), злокачественные иммунопролиферативные болезни (в том числе макроглобулинемия *Вальденстрёма*), множественная миелома, лимфоидный лейкоз (лимфолейкоз), миелоидный лейкоз (миелолейкоз), истинная полицитемия и множество других опухолей.

Общая характеристика лейкозов

Лейкоз — системное опухолевое заболевание крови. Лейкоз представляет собой опухоль, диффузно поражающую гемопоэтические клетки костного мозга. Не рекомендуется применять термин «лейкемия» (белокровие) в связи с тем, что к лейкозам относятся, помимо опухолей из лимфо- и миелопоэтических клеток, также и новообразования из клеток эритро- и мегакариоцитарных ростков. По течению заболевания лейкозы подразделяют на две основные группы — острые и хронические.

ЭТИОЛОГИЯ

К причинам острых лейкозов относят ионизирующее излучение, воздействие химических (в том числе лекарственных) веществ (бензол, продукты перегонки нефти, цитостатики и некоторые другие ЛС), вирусы (например, вирус *Эпстайна—Барр*), хромосомные дефекты (различные транслокации, инверсии, делеции и т.д.).

Факторы риска

- Вероятность возникновения острых лейкозов среди больных, получавших цитостатическую терапию (так называемые вторичные лейкозы), повышается в сотни раз.
- Интервал до появления лейкоза после облучения составляет 5—10 лет, а после химиотерапии — 2 года с максимумом в течение 6—10 лет.
- Описаны наблюдения доминантного и рецессивного наследования хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), отмечена низкая заболеваемость этим лейкозом в некоторых этнических группах и повышенная в других. Чаще в этих случаях наследуется не сам лейкоз, а нестабильность генома, предрасполагающая родоначальные миелоидные или лимфоидные клетки к лейкозной трансформации.

ПАТОГЕНЕЗ

Трансформация нормальных гемопоэтических клеток в опухолевые является результатом изменений в геноме.

Основную роль при этом играют хромосомные нарушения. В большинстве случаев они определяют прогноз болезни и тип специфического лечения. Нестабильность генома лейкозных клеток приводит к появлению в первоначальном опухолевом клоне новых субклонов, среди которых в процессе жизнедеятельности организма, а также под воздействием лечения «отбираются» наиболее автономные. Этим феноменом объясняют прогредиентность тече-

ния лейкозов, их «уход» из-под контроля цитостатиков, генерализацию процесса, что и составляет суть опухолевой прогрессии, свойственной злокачественному росту.

Этиология, патогенез, проявления и принципы лечения различных лейкозов (лейкоз острый, миелолейкоз хронический, лимфолейкоз хронический) рассмотрены в разделе «Лейкозы» настоящей главы. Характеристика отдельных видов лимфом приведена в статье «Лимфомы» приложения «Справочник терминов». В этом же приложении рассмотрены этиология, патогенез, проявления и принципы терапии других гемобластозов: истинной полицитемии, лимфогранулематоза (болезни *Ходжкена*), миеломной болезни, макроглобулинемии *Вальденстрёма.*

Лимфомы и другие гемобластозы

По настоящее время в литературе для обозначения лимфом (находящихся вне костного мозга очаговых солидных опухолей из кроветворных клеток) применяют термин «гематосаркомы» (т.е. злокачественные лимфомы), а по отношению к *неходжкенским* лимфомам — термин «лимфосаркома».

Характеристики отдельных лимфом приведены в статье «Лимфомы» приложения «Справочник терминов». В этом же приложении рассмотрены этиология, патогенез, проявления и принципы терапии других гемобластозов: истинной полицитемии, лимфогранулематоза (болезни *Ходжкена*), миеломной болезни, макроглобулинемии *Вальденстрёма.*

Опухолевый атипизм

Атипизм гемобластозов — совокупность существенных качественных и количественных отличий биологических свойств гемобластозных клеток от нормальных и других патологически изменённых (но не трансформированных) клеток и тканей (см. главу 17 «Опухолевый рост»). В основе формирования атипизма гемобластозов лежит процесс опухолевой прогрессии.

ОПУХОЛЕВАЯ ПРОГРЕССИЯ

Опухолевая прогрессия по существу является механизмом нарастания степени злокачественности клеток гемобластозов в результате изменений их генетической программы. Повышенная и постоянная изменчивость различных свойств гемобластозов, обусловливая их гетерогенность и автономность, создаёт условия для всё большей приспособленности их клеток к условиям среды, включая и возможность «ускользания» от цитостатической терапии.

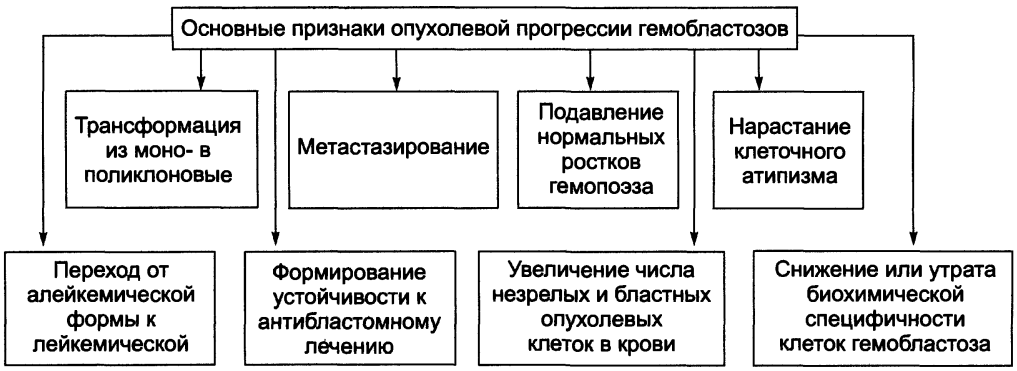


Рис. 21-34. Признаки опухолевой прогрессии гемобластозов.

Признаки опухолевой прогрессии

Проявления опухолевой прогрессии гемобластозов приведены на рис. 21-34.

Процесс опухолевой прогрессии ведет к формированию и/или нарастанию степени атипизма роста, обмена, структуры и функции лейкозов.

Атипизм роста

Проявления атипизма роста лейкозов представлены на рис. 21-35.

- Костный мозг.
  - † Наличие клеток, относящихся к двум качественно разным типам гемопоэза: нормальному и опухолевому.
  - † Увеличение числа делящихся гемопоэтических клеток («омоложение» состава гемопоэтических клеток). Это сопровождается нарастанием количества атипичных бластных и молодых нормальных клеток гемопоэтической ткани.
- Периферическая кровь.
  - † Лейкемия (белокровие, от гр. *leukos* — белый, *haima* — кровь). Наблюдается часто, но не всегда и характеризуется увеличением количества лейкозных клеток различной степени зрелости (бластных, созревающих).

    В зависимости от общего количества лейкоцитов и наличия бластных клеток в единице объёма крови при лейкозах выделяют четыре формы лейкоза.

    ‡ Лейкемическая: число лейкоцитов превышает $30–50 \cdot 10^9$/л, большое количество бластных форм лейкозных клеток.

    ‡ Сублейкемическая: количество лейкоцитов выше нормы (но до $30–50 \cdot 10^9$/л), большое количество бластных клеток.

Рис. 21-35. Основные проявления атипизма роста лейкозов.

‡ Лейкопеническая: число лейкоцитов ниже нормы, сравнительно небольшое количество бластных лейкозных клеток.

‡ Алейкемическая: количество лейкоцитов в диапазоне нормы, бластные клетки отсутствуют. Атипичные лейкоциты, их бластные и молодые формы находят лишь в ткани костного мозга.

† Лейкемический «провал» [лейкемические «ворота» (*hiatus leukaemicus*), лейкемическое «зияние»]. Выявляется при остром миелобластном лейкозе и характеризуется наличием в периферической крови бластных, молодых и зрелых форм лейкозных клеток и отсутствием одной или нескольких переходных форм гемопоэза. С этим и связано название признака — лейкемический «провал».

† Анемия. Является спутником большинства лейкозов.

† Тромбоцитопения и снижение свёртываемости крови.

† Геморрагический синдром. Характеризуется частыми кровотечениями, в том числе в полости тела и полые органы (желудок, кишечник, пищевод, мочевой пузырь и др.), а также кровоизлияниями.

Атипизм обмена

Атипизм обмена характеризуется отклонением от нормы биохимических характеристик клеток и/или продуктов их метаболизма. Помимо общих признаков опухолевого атипизма обмена углеводов, белков, липидов, ионов, минералов, КЩР (см. главу 17 «Опухолевый рост»), для лейкозов характерен ряд специфичных признаков.

- Прекращение синтеза лейкозными клетками отдельных ферментов (например, кислой фосфатазы, миелопероксидазы) и как следствие — катализируемых ими процессов.
- Пара- и диспротеинемии. Парапротеинемия наблюдается при миеломной болезни, макроглобулинемии *Вальденстрёма*, болезни тяжёлых цепей *Франклина*.

Атипизм структуры

Характеризуется развитием признаков клеточного (см. главу 17 «Опухолевый рост») и тканевого атипизма (проявляющегося наличием двух типов клеток в гемопоэтической ткани и периферической крови — нормальных и опухолевых). Подробнее характеристику атипизма структуры лейкозов см. в учебниках по патологической анатомии.

Атипизм функций

При лейкозах нарушаются функции как трансформированных (лейкозных), так и нормальных лейкоцитов. Это приводит к существенным нарушениям фагоцитарной активности, механизмов реализации клеточного и гуморального иммунитета. В совокупности указанные нарушения обусловливают развитие иммунодефицита и в том числе снижение противоинфекционной устойчивости и антибластомной резистентности организма.

Лейкемоидные реакции

Лейкемоидные реакции — состояния, характеризующиеся изменениями в крови, органах гемопоэза и организме в целом, сходными с теми, которые наблюдаются при гемобластозах, главным образом при лейкозах. Своё название — «лейкемоидные» — эти реакции получили в связи с тем, что изменения в гемопоэтической ткани и в периферической крови напоминают изменения при лейкозах. Однако лейкемоидные реакции не трансформируются в тот лейкоз, с

которым они сходны гематологически. Отличия между лейкемоидными реакциями и лейкозами приведены в табл. 21-5.

Таблица 21-5. Отличия лейкемоидных реакций от лейкоза

Лейкемоидные реакции	Лейкозы
ПРИЧИНЫ	
Возбудители инфекций	Канцерогены
БАВ, активирующие выход форменных элементов крови из органов гемопоэза	
Состояния, ведущие к повышенному потреблению форменных элементов крови	
Различные иммунопатологические состояния	
МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ	
Активация нормального гемопоэза и поступление в сосудистое русло избытка форменных элементов крови	Трансформация нормальной гемопоэтической клетки в опухолевую
Подавление нормального гемопоэза и торможение выхода в сосудистое русло форменных элементов крови	
ПРОЯВЛЕНИЯ	
Костный мозг	Генерализованная гиперплазия опухолевых гемопоэтических клеток
Очаговая гиперплазия нормальных гемопоэтических клеток (при пролиферативных лейкемоидных реакциях)	Обычно (но не всегда, например, при алейкемической форме) много бластных и незрелых лейкозных клеток
Гипоплазия гемопоэтической ткани (при цитопенических формах лейкемоидных реакций)	
Периферическая кровь	Цитопения сочетается с наличием в крови бластных лейкозных клеток
Наличие бластных и незрелых форм лейкоцитарного, тромбоцитарного или эритроцитарного гемопоэза (при пролиферативных реакциях)	Признаки дегенерации клеток обычно отсутствуют (наблюдаются при В-лимфолейкозах)
Лейко-, эритро- и/или тромбоцитопения (при цитопенических лейкемоидных реакциях)	Лейкемический «провал» при остром миелобластном лейкозе
Признаки дегенерации форменных элементов крови	

ЛЕЙКОЗЫ

В этом разделе рассмотрены острые и хронические формы лейкозов как пример современного клинического подхода к патогенезу, типированию конкретных стадий, проявлениям и принципам лечения онкогематологических заболеваний.

Острый лейкоз

Клеточным субстратом острых лейкозов являются бластные опухолевые клетки. Острый лейкоз без лечения приводит к смертельному исходу в течение нескольких недель или месяцев. При правильном и своевременном лечении прогноз для детей часто благоприятен. Острые лейкозы подразделяют на миелоидные (острый миелолейкоз), лимфоидные (острый лимфолейкоз — ОЛЛ), монобластные (миеломонобластные), эритромиелобластные и мегакариобластные.

Хронический лейкоз

Морфологический субстрат хронических лейкозов — относительно дифференцированные клетки кроветворной ткани. Больные могут жить без лечения в течение нескольких месяцев и лет. Хронические лейкозы нередко трансформируются в острые формы. Хронические лейкозы подразделяют на миелоидные (хронический миелолейкоз — ХМЛ), лимфоидные (хронический лимфолейкоз — ХЛЛ и волосатоклеточный лейкоз), моноцитарные (миеломоноцитарные), эритроцитарные (истинная полицитемия) и мегакариоцитарные.

Острые лейкозы

Острые лейкозы — злокачественные заболевания кроветворной системы, морфологический субстрат — бластные клетки. Различают острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) и острый миелоидный лейкоз.

Частота

Частота острых лейкозов 13,2:100 000 среди мужчин и 7,7:100 000 среди женщин. ОЛЛ чаще развивается в детском возрасте и после 40 лет. Частота острого миелоидного лейкоза одинакова во всех возрастных группах.

Патогенез

Патогенез острого лейкоза обусловлен пролиферацией клона опухолевых клеток с характерными цитогенетическими нарушениями, угнетением нормального кроветворения, выходом бластных клеток в кровь, метастазированием их в другие кроветворные (селезёнка, печень, лимфоузлы) и некроветворные (кожа, ЦНС, яички, лёгкие) органы.

ВИДЫ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА

Существенный момент диагностики и последующей терапии любого лейкоза — типирование заболевания у конкретного больного. Критерии типирования лейкозов представлены на рис. 21-36.

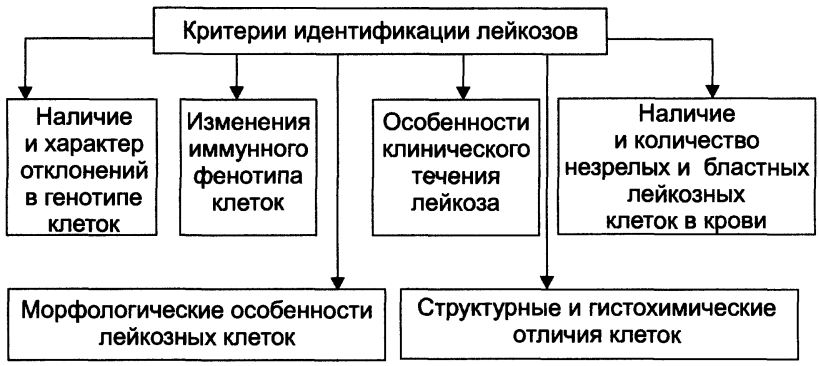


Рис. 21-36. Критерии типирования лейкозов.

В основу классификаций острых лейкозов положены внешний вид и цитохимические особенности бластных клеток, их иммунофенотип и генетические особенности. Так, франко-американо-британская (FAB) классификация основана на оценке морфологии лейкозных клеток (строение ядра, соотношение размеров ядра и цитоплазмы).

Острый миелоидный лейкоз

Классификация острого миелоидного лейкоза приведена в табл. 21-6.

Таблица 21-6. Варианты острых миелоидных лейкозов (классификация ВОЗ, 1999)

Варианты
ОМЛ с t(8;21)(q22;q22)
ОМЛ с t(15;17) (q22;q11-12)
Острый миеломонобластный лейкоз
ОМЛ с патологической костномозговой эозинофилией (inv(16)(p13q22) или t(16;16) (p13;q11)
ОМЛ с 11q23 (MLL) дефектами
Острый эритроидный лейкоз
Острый мегакариоцитарный (мегакариобластный) лейкоз
Острый базофильный лейкоз
Острый панмиелоз с миелофиброзом
Острые бифенотипические лейкозы
ОМЛ с мультилинейной дисплазией
Вторичный ОМЛ

ОМЛ — острый миелоидный лейкоз

Об уровне дифференцировки лимфоидных клеток свидетельствует экспрессия на поверхности их ядерной мембраны, в цитоплазме и на цитоплазматической мембране различных Аг, «кластеров дифференцировки», обозначаемых аббревиатурой CD (от *англ.* cluster of differentiation). Иммунофенотипическая характеристика миелобластных лейкозов приведена в табл. 21-7.

Таблица 21-7. Иммунофенотипическая характеристика миелобластных лейкозов

Иммуновариант лейкоза	Доминирующий клеточный фенотип	Реже коэкспрессируемые Аг
M_0 (острый малодифференцированный лейкоз)	HLA-DR^{+}CD15$^{+/-}$CD13$^{+/-}$ CD33$^{+/-}$	Коэкспрессия лимфоидных, миелоидных или эритроидных маркёров
M_1 (острый миелобластный лейкоз без созревания)	HLA-DR$^{+/-}$CD38$^{+/-}$CD11a$^{+/-}$ RFB-1$^{+/-}$CD53^{+}CD11b+/– CD15$^{+/-}$CD7$^{+/-}$	CD10
M_2 (острый миелобластный лейкоз с созреванием)	HLA-DR$^{+/-}$ CD72^{+}(ИПО10)CD38$^{+/-}$ CD53^{+}RFB-1$^{++/-}$CD11a$^{+/-}$ CD11b$^{++/-}$CD15$^{++/-}$	CD1, CD2, CD7, CD10
M_3 (острый промиелобластный лейкоз)	CD53^{+}RFB-1$^{+/-}$CD11b$^{+/-}$ – CD15$^{+/-}$ –HLA-DR$^{+/-}$ – THY-1^{-}CD38^{-}CD2^{-}CD3^{-} CD4^{-}CD8^{-}CD19^{-}CD72^{-}	Маркёры зрелых миелоидных клеток отсутствуют
M_4 (острый миеломонобластный лейкоз)	HLA-DR^{+}CD15^{+}CD38^{+}CD11b^{+}	Аг эритробластов (3,4%)
M_5 (острый монобластный лейкоз)	HLA-DR^{+}CD11b^{+}CD15^{+}CD38^{-}	Аг эритробластов (15%)
M_6 (острый эритромиелоз)	Гликофорин A^{+} Аг эритробластов$^{+}$HLA-DR$^{+/-}$ CD38^{-}	CD7, CD15
M_7 (острый мегакариобластный лейкоз)	CD38^{+}CD41^{+}HLA-DR$^{+/-}$ CD7$^{+/-}$CD4^{-}CD8^{-}CD11b^{-} CD15^{-}CD33^{-}CD10^{-}CD34^{-} CD71^{-}	

По: «Внутренние болезни», М.: *ГЭОТАР–МЕД*, 2001. **Условные обозначения**: «+» — выраженная экспрессия Аг; «+/—» — вариабельная экспрессия Аг; «—» — отсутствие экспрессии Аг.

Острый лимфоидный лейкоз

Развитие В- и Т-лимфоцитов и типы ОЛЛ рассмотрены на рис. 21-37, а иммунологические и цитогенетические варианты ОЛЛ приведены в табл. 21-8.

Наиболее значимыми CD-маркёрами для определения типа ОЛЛ являются:

- **В-клеточные Аг** CD79a, CD79b, CD19, CD20, CD22, цитоплазматические и поверхностные IgM;
- **Т-клеточные Аг** CD2, CD3, CD4, CD8, CD5, CD7;
- **Аг стволовых клеток** CD34 и TdT (терминальная дезоксинуклеотидилтрансфераза);
- **Аг CD10** (CALLA, от *англ.* common acute lymphoid leukemia antigen, нейтральная эндопептидаза), свойственный определённой стадии дифференцировки предшественников В-клеток.

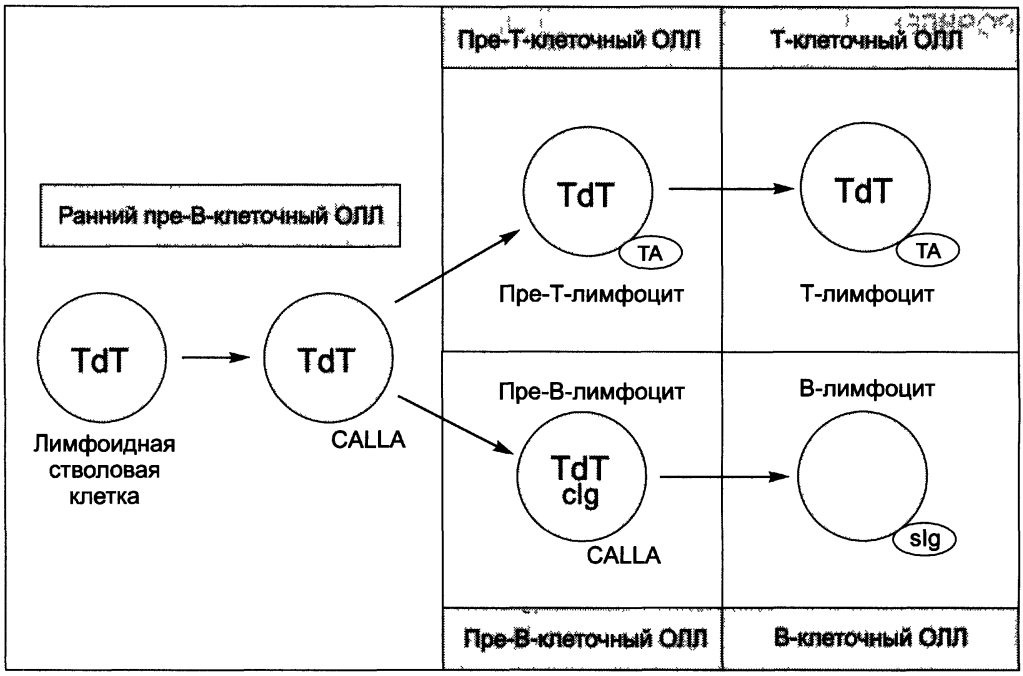


Рис. 21-37. Развитие В- и Т-лимфоцитов и типы острого лимфобластного лейкоза. ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, CALLA — общий Аг ОЛЛ; TdT — терминальная дезоксинуклеотидилтрансфераза; ТА — Аг тимуса, cIg — цитоплазматический Ig; sIg — мембранный Ig

Таблица 21-8. Иммунологические и цитогенетические варианты острых лимфобластных лейкозов

Тип и частота	Фенотип	Цитогенетические нарушения
Пре-пре-В-ОЛЛ (ранний пре-пре-В: 5–10%, обычный: 40–45%)	HLA-DR, TdT^{+};$CD34^{+}$;$CD10^{+/-}$; $CD19^{+}$; cIg^{-}; sIg^{-}; $CD20^{-/+}$; $CD24^{+/-}$	t(12;21) в 20-25%, t(9;22), аномалии 11q23
Пре-В ОЛЛ (20%)	HLA-DR, CD19, $CD20^{+/-}$, CD24, CD9, CD10, $CD34^{(-)}$, cIgM, $TdT^{+/-}$	t(1;19)
В-ОЛЛ (4–5%)	HLA-DR, CD19, CD20, CD22, CD24, $CD10^{+/-}$?, $CD34^{(-)}$, $TdT^{(-)}$, sIg	t(8;14), t(2;8), t(8;22)
Т-ОЛЛ (20–31%)	$HLA\text{-}DR^{-/+}$, CD1, CD2, cCD3, CD5, CD7, CD4/CD8, $CD10^{+/-}$, $CD34^{-/+}$, $CD45^{+/-}$, TdT	t(1;14) в 15–25%

Условные обозначения. cIg — цитоплазматический Ig, sIg — мембранный Ig, TdT —терминальная дезоксинуклеотидилтрансфераза, «+» — выраженная экспрессия Аг, «+/−» — вариабельная экспрессия Аг, «−» — отсутствие экспрессии Аг

ПРОЯВЛЕНИЯ

Клиническая картина одинакова для всех типов острых лейкозов. Начало заболевания, как правило, внезапное. Тяжёлое состояние больного при поступлении в стационар может быть обусловлено выраженной интоксикацией, геморрагическим синдромом (результат тромбоцитопении), дыхательной недостаточностью (вследствие сдавления дыхательных путей увеличенными внутригрудными лимфатическими узлами).

Возможно и постепенное развитие заболевания. Больные жалуются на потерю аппетита, снижение трудоспособности, боли в костях, суставах, опухолевидные образования в области шеи, подмышечных впадинах (обусловленные увеличением лимфатических узлов).

Неспецифические признаки

Синдромы недостаточности костного мозга

При острых лейкозах закономерно развиваются синдромы, вызванные недостаточностью костного мозга вследствие угнетения нормального кроветворения бластными лейкозными клетками.

- **Анемический** (гипоксический) **синдром**: бледность, одышка, сердцебиение, сонливость.
- **Снижение резистентности к инфекциям** (бактериальным, грибковым и вирусным). У пациентов с лейкозами выявляют как лёгкие (локальные) формы инфекций (например, кандидозные стоматиты, гингивиты, поражения слизистых оболочек, вызванные вирусом простого герпеса), так и тяжёлые генерализованные процессы (пневмонии, сепсис).
- **Геморрагический синдром**. При осмотре пациентов обнаруживают петехии и экхимозы на коже (самопроизвольные, в местах инъекций или механического трения). Возможны тяжёлые носовые и внутренние кровотечения (метроррагии, желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в мозг).
- **ДВС-синдром**. Так, при промиелоцитарном лейкозе часто развивается ДВС-синдром.
- **Интоксикация**. Проявляется лихорадкой, снижением массы тела и аппетита, слабостью, повышенной потливостью.

Специфические признаки

- **Болезненность костей**. В наибольшей мере выражена в трубчатых костях и позвоночнике, в области суставов (артралгии). Обусловлена опухолевой гиперплазией костномозговой гемопоэтической ткани.
- **Лимфаденопатия**. Возможно увеличение любой группы лимфатических узлов в связи с пролиферацией в них лейкозных лимфоидных клеток. При этом

выявляются множественные, плотные, эластичные, округлые пакеты лимфоузлов, которые могут быть спаяны друг с другом, размером от 1 до 8 см; при пальпации они безболезненны. Увеличение брыжеечных лимфатических узлов и гипертрофия червеобразного отростка (как лимфоидного органа) могут вызывать боль в области живота. Гипертрофированные внутригрудные лимфатические узлы могут привести к сдавлению средостения.

- **Печень и селезёнка** увеличены. Увеличение их размеров связано с метастазированием лейкозных клеток в эти органы и образованием экстрамедуллярных очагов гемопоэза в них.
- **Нейролейкемия**. Поражение ЦНС (нейролейкемия) возникает особенно часто при ОЛЛ и значительно ухудшает прогноз. Возникновение нейролейкемии обусловлено метастазированием лейкозных клеток в оболочки головного и спинного мозга или в вещество мозга. В неврологическом статусе возможны проявления различной тяжести — от лёгкой общемозговой симптоматики (головная боль, головокружение) до тяжелых очаговых поражений (нарушение сознания, снижение остроты зрения, дискоординация движений, дисфазия).
- **Лейкемиды** кожи (специфические узелки) чаще возникают при миеломонобластном и монобластном типах острого лейкоза.
- **Гипертрофия тимуса** обусловлена метастазами лейкоза в вилочковую железу. Может вызвать сдавление органов средостения.

ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Анализ крови

Подозрение на лейкоз должно возникать при наличии клинических симптомов и изменений в периферической крови: нормохромная нормоцитарная анемия; количество лейкоцитов может быть различным — низким (менее $5 \cdot 10^9$/л), нормальным (от $5 \cdot 10^9$/л до $10 \cdot 10^9$/л), повышенным (свыше $20 \cdot 10^9$/л, достигая в некоторых случаях $200 \cdot 10^9$/л); нейтропения (не зависит от общего количества лейкоцитов); абсолютный лимфоцитоз; тромбоцитопения (присутствует почти всегда); лейкемический «провал» — присутствие бластов, зрелых форм на фоне отсутствия промежуточных форм; при остром миелобластном лейкозе можно обнаружить азурофильные гранулы и палочки *Ауэра*.

Пункция костного мозга

Пункция костного мозга — основной метод исследования при лейкозах. Его применяют с целью подтверждения диагноза и идентификации (морфологической, иммунофенотипической, цитогенетической) типа лейкоза. Аспирация костного мозга может быть затруднена в связи с его гипоплазией (подавление гемопоэза) и увеличенным содержанием в нём волокнистых структур.

Миелограмма (количественная характеристика всех клеточных форм костного мозга) при острых лейкозах: увеличение содержания бластных клеток более 5% и до тотального бластоза; морфология бластов различна в зависимости от типа лейкоза; увеличение числа промежуточных форм лейкозных клеток; лимфоцитоз; красный росток кроветворения угнетён (за исключением *острого эритромиелоза*); *мегакариоциты отсутствуют или их количество* незначительно (за исключением острого мегакариобластного лейкоза).

Цитохимическое исследование — основной метод диагностики форм острых лейкозов. Его проводят с целью выявления специфических для различных бластов ферментов. Так, при ОЛЛ определяется положительная ШИК-реакция на гликоген, отрицательная реакция на липиды, пероксидазу, хлорацетат эстеразу. При острых миелобластных лейкозах — положительная реакция на миелопероксидазу, липиды, хлорацетат эстеразу.

Иммунофенотипирование бластов (проводят автоматизированным методом на проточном цитофлюориметре или иммуноферментным методом на стекле с использованием световой микроскопии). Иммунофенотипирование позволяет определить с помощью моноклональных АТ наличие или отсутствие кластеров дифференцировки бластных клеток (CD-маркёры). Его проведение в первую очередь необходимо для точной диагностики ОЛЛ (см. табл. 21-7 и рис. 21-36), а также в случаях невозможности дифференциальной диагностики острых, морфологически не дифференцируемых лимфобластных и миелобластных лейкозов. Это принципиальный момент, поскольку лечение этих форм разное.

Цитогенетическое исследование лейкозных клеток позволяет определить хромосомные аномалии, уточнить диагноз и прогноз.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

Лечение острых лейкозов проводят в условиях специализированного гематологического или онкологического отделения при наличии изоляторов (боксов), реанимационного оборудования, отделения переливания крови.

Основные направления терапии

- **Специфическая химиотерапия**. Направлена на достижение и закрепление ремиссии заболевания. Состоит из нескольких этапов. Различна для лимфобластного и миелобластного лейкозов и проводится по стандартным схемам (в зависимости от результатов типирования заболевания).
- **Сопутствующая (сопроводительная) терапия**. Её проводят для борьбы с инфекциями, обусловленными агранулоцитозом, для снижения интоксикации при лизисе опухолевых лейкоцитов, для уменьшения побочных токсических эффектов химиотерапевтических препаратов.
- **Заместительная терапия**. Необходима при угрожающей тромбоцитопении, тяжёлой анемии, нарушениях свертывания крови.

- **Трансплантация** стволовых кроветворных клеток или костного мозга.

Общие принципы сопутствующего лечения

Профилактика инфекций — главное условие выживания пациентов с нейтропенией, возникшей вследствие химиотерапии.

- Необходимы полная изоляция пациента при количестве лейкоцитов менее $1 \cdot 10^9$/л, строгий санитарно-дезинфекционный режим: частые влажные уборки с антисептическими средствами (до 4–5 раз в сутки), проветривание и кварцевание палат с экранизацией больного, использование одноразового инструментария, стерильной одежды медицинским персоналом, масок, по возможности — кондиционирование боксов ламинарными потоками стерильного воздуха.
- При повышении температуры тела проводят клиническое и бактериологическое исследования и немедленно начинают лечение комбинациями антибиотиков широкого спектра действия: цефалоспоринами, аминогликозидами, полусинтетическими пенициллинами, меропенемом (меронем), имипенемом+циластатином (тиенам). При вторичных подъёмах температуры тела, возникших после лечения антибиотиками, обычно эмпирически назначают противогрибковые средства (флуконазол, амфотерицин В). При пневмоцистных пневмониях применяют ко-тримоксазол (бисептол) в дозе 240 мг/кг в/в, при цитомегаловирусных инфекциях — ганцикловир.
- Для профилактики и лечения нейтропении можно назначить препараты гранулоцитарного [филграстим (нейпоген)] и гранулоцитарно-макрофагального [ленограстим (граноцит)] колониестимулирующих факторов. При острых миелобластных лейкозах эти препараты противопоказаны.

Методы заместительной терапии

- Трансфузия эритроцитной массы. Показания: содержание Hb менее 70 г/л при клинических проявлениях анемии (одышка, сердцебиение в покое).
- Трансфузия тромбоцитной массы или тромбоконцентрата. Показания: кровоточивость на фоне содержания тромбоцитов менее $20 \cdot 10^9$/л.
- Трансфузии компонентов крови совершаются всегда по жизненным показаниям.
- Трансплантация стволовых клеток крови или костного мозга.

  Трансплантация стволовых клеток крови или костного мозга — аллогенная трансплантация — метод выбора при прогностически неблагоприятных острых лейкозах в первой ремиссии, во второй и последующих ремиссиях острых лейкозов и при неполных ремиссиях (бластоз в костном мозге не более 20%) — аллогенная трансплантация.

Оптимальный донор — однояйцовый близнец или сибс. Чаще используют доноров с 35% совпадением по Аг HLA. При отсутствии совместимых доноров используют аутотрансплантацию костного мозга, взятого в период ремиссии. В настоящее время трансплантация стволовых клеток применяется чаще трансплантации костного мозга.

Главное осложнение — реакция «трансплантат против хозяина». Развивается вследствие пересадки Т-лимфоцитов донора, распознающих Аг реципиента как чужеродные и вызывающих иммунную реакцию против них. Острая реакция развивается в течение 7—100 дней после трансплантации, отсроченная — через 6—12 мес. Основные органы-мишени — кожа (дерматит), ЖКТ (диарея) и печень (токсический гепатит). Для профилактики и лечения реакции «трансплантат против хозяина» применяют селективный иммунодепрессант — циклоспорин в дозе 3 мг/кг/сут до купирования клинических проявлений с постепенной последующей отменой препарата (не более 25% дозы препарата в неделю). На течение посттрансплантационного периода влияют также подготовительные схемы лечения, развитие интерстициальной пневмонии, контаминированность конкретного больного вирусами гепатитов, цитомегаловирусом, вирусом *Эпстайна —Барр.*

ПРОГНОЗ

Острый лимфобластный лейкоз

У детей в 95% и более случаев наступает полная ремиссия. У 70—80% больных детей болезнь не проявляется в течение 5 лет, их считают здоровыми. При возникновении рецидива в большинстве случаев можно достичь второй полной ремиссии. Больные со второй ремиссией — кандидаты на трансплантацию костного мозга с вероятностью долговременного выживания 35—65%. Взрослые редко болеют ОЛЛ. Длительной ремиссии (более 5 лет) удаётся достичь в 15—25% случаев.

Острый миелобластный лейкоз

Полной ремиссии при большинстве вариантов острого миелобластного лейкоза удаётся добиться у 60—70% больных. При различных постиндукционных схемах средняя длительность ремиссии — 12—15 мес; у 25—35% больных нет рецидивов в течение 24 мес, часть из них достигает стойкой ремиссии («излечивается»).

Прогностически неблагоприятные признаки

Мужской пол и возраст старше 50 лет. Мегакариобластный и эритробластный тип острого миелоидного лейкоза. Ph-позитивный острый лимфолейкоз. В дебюте заболевания — гиперлейкоцитоз свыше $50 \cdot 10^9$/л, тромбоцитопения менее $50 \cdot 10^9$/л, нейролейкемия. Предшествующее неадекватное лечение («предлеченность»).

Возможные исходы острых лейкозов

- **Смерть больного**. Причины смерти при острых лейкозах — нейролейкемия, геморрагический синдром (ДВС), почечная недостаточность (при синдроме лизиса опухолевых клеток), сердечная недостаточность, инфекционные осложнения (сепсис), острая надпочечниковая недостаточность (вследствие гипотрофии коры надпочечников при отмене длительно применяемых глюкокортикоидов).
- **Ремиссия заболевания** в течение 5 лет от завершения курса индукционной терапии. Различают клиническую, клинико-гематологическую, цитогенетическую (молекулярную) ремиссию. Клиническая — сохранение гематологических изменений (высокое содержание бластов, лимфоцитоз) при отсутствии клинических проявлений; клинико-гематологическая — отсутствие клинических и лабораторных признаков заболевания. Цитогенетическая ремиссия — отсутствие цитогенетических нарушений, определяемых до начала терапии.
- **Выздоровление**. О полном выздоровлении говорят при отсутствии рецидива в течение 5 лет после завершения полного курса терапии.
- **Рецидив заболевания**. Может быть ранним и поздним: ранний — во время лечения, поздний — после проведённого лечения.

Хронические лейкозы

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Большинство (85%) хронических лимфоидных лейкозов (ХЛЛ) возникает из предшественников В-лимфоцитов. Хронический В-клеточный лимфолейкоз (В-ХЛЛ) — опухоль из $CD5^+$-позитивных В-клеток, первично поражающая костный мозг. Известно минимально два биологически различных типа В-ХЛЛ: В-ХЛЛ, субстратом которого являются клетки Т-независимого пути дифференцировки, и В-ХЛЛ, субстратом которого являются В-клетки памяти Т-зависимого пути дифференцировки. В последнем случае течение заболевания более доброкачественное. Болезнь нередко носит наследственный характер. Заболеваемость варьирует в различных географических регионах и этнических группах, но болеют в основном пожилые; В-ХЛЛ составляет около 25% всех лейкозов, встречающихся в пожилом возрасте. Детская заболеваемость казуистична. У молодых заболевание протекает с явными признаками злокачественности, молодой возраст считается одним из признаков плохого прогноза. Мужчины болеют в 2 раза чаще женщин.

Патогенез

На уровне предшественника В-клетки происходит хромосомная аберрация, приводящая к трисомии хромосомы 12 либо к структурным наруше-

ниям хромосом 6, 11, 13 или 14. Патологические клетки дифференцируются до уровня рециркулирующих В-клеток или В-клеток памяти. Их нормальные клеточные аналоги — длительноживущие, иммунологическиареактивные, митотически пассивные В-клетки Т-независимого пути дифференцировки и В-клетки памяти соответственно. Последующие деления генетически нестабильных лимфоцитов могут привести к появлению новых мутаций и соответственно новых биологических свойств, т.е. субклонов лейкозных клеток. Клинически это проявляется наличием симптомов интоксикации, трансформации ХЛЛ в злокачественную и агрессивную лимфоидную опухоль, что наблюдается (по сравнению с другими лимфомами) крайне редко, в 3% случаев. Болезнь иногда сопровождается появлением моноклональных IgM или IgG.

Классификация

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) подразделяют на В- и Т-формы.

Хронический В-клеточный лимфолейкоз (В-ХЛЛ) по А.И. Воробьёву разделяют на доброкачественную, прогрессирующую, опухолевую, селезёночную, абдоминальную, костномозговую, пролимфоцитарную, лимфоплазмоцитарную формы.

СТАДИИ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Лимфоцитоз

Стадия 0 ХЛЛ характеризуется лишь лимфоцитозом. Прогноз благоприятный (средняя продолжительность жизни 10—12 лет).

Присоединение клинических проявлений

Стадия I — лимфаденопатия (увеличиваются лимфатические узлы верхней половины тела, в основном шейные, надключичные и подмышечные; они мягкой консистенции).

Стадия II — спленомегалия; прогноз неблагоприятный (пациенты обычно живут 4—7 лет).

Возникновение аутоиммунной патологии

Стадия III — аутоиммунная гемолитическая анемия.

Стадия IV — аутоиммунная тромбоцитопения.

Гематологические симптомы ухудшают прогноз (длительность жизни пациентов составляет менее 18 мес).

Другие симптомы

- Анемический, геморрагический синдромы обусловлены поражением костного мозга и появлением АТ к эритроцитам и тромбоцитам.
- Инфекционные осложнения вызваны гипогаммаглобулинемией, нарушениями клеточного звена иммунитета, миграции и хемотаксиса гранулоцитов. Часто отмечаются бактериальные, грибковые и вирусные инфекции.
- Аллергические реакции немедленного типа (наиболее часто на вакцинации, укусы комаров).

Доброкачественная форма ХЛЛ

В анализах крови выявляется очень медленное, заметное лишь на протяжении 2—3 лет нарастание лейкоцитоза. Лимфатические узлы, селезёнка могут быть нормальных размеров либо незначительно увеличены; консистенция упругая; величина их с годами не меняется. Диаметр опухолевых лимфоцитов 10—12 мкм, форма их округлая или овальная. Ядро округлое или овальное. Хроматин гомогенный, разделён светлыми бороздами, цитоплазма неширокая, светло-голубая. Характерен очаговый тип роста опухоли в костном мозге (вспомогательный признак). Достоверных сведений о перерождении в злокачественную опухоль нет.

Прогрессирующая форма ХЛЛ

Начинается так же, как и доброкачественная форма. Несмотря на сохраняющееся хорошее самочувствие, размеры лимфатических узлов и лейкоцитоз нарастают. Первыми обычно увеличиваются шейные и надключичные лимфатические узлы, затем — подмышечные. Консистенция лимфатических узлов мягкая. Селезёнку вначале пропальпировать не удаётся, в дальнейшем её размеры растут. Цитологическая характеристика лимфоцитов периферической крови и костного мозга: хроматин конденсированный, его глыбки по плотности соответствуют таковым в сегментоядерных нейтрофилах, тёмные зоны перемежаются со светлыми («горы и долины» географической карты). Трепанобиопсия: диффузный или диффузно-интерстициальный рост опухоли в костном мозге. Перерождается в злокачественную опухоль в 1—3% случаев.

Опухолевая форма ХЛЛ

Характерны очень большие, образующие плотные конгломераты лимфатические узлы, что помогает дифференцировать опухолевую форму ХЛЛ от прогрессирующей и от лимфомы из клеток мантийной зоны. Первыми увеличиваются шейные и подмышечные лимфатические узлы. Лейкоцитоз, как правило, невысокий (до $50 \cdot 10^9$/л), нарастает в течение недель или месяцев. Тип роста опухоли в трепанате — диффузный. В мазках костного мозга опухоль представле-

на зрелыми лимфоцитами, в лимфатических узлах — диффузными разрастаниями однотипных клеток со светлыми ядрами. В отпечатках лимфатических узлов субстрат опухоли составляют лимфоидные клетки типа лимфоцитов и пролимфоцитов.

Пролимфоцитарная форма ХЛЛ

В анализах крови абсолютный лимфоцитоз. В мазке крови преобладают пролимфоциты. Селезёнка обычно увеличена, лимфаденопатия умеренная. Пролимфоцитарной форме иногда сопутствует моноклональная секреция Ig (обычно IgM).

Общие признаки злокачественной трансформации хронических лимфолейкозов

Злокачественная трансформация хронических лимфолейкозов проявляется чаще всего наличием крупных атипичных клеток в лимфатических узлах, селезёнке, печени, коже и других органах. В мазках-отпечатках из таких очагов видны грубо анаплазированные опухолевые клетки, часто с волокнистой, или гранулированной, или гомогенной, реже — бластной структурой ядерного хроматина. При этом основная масса лимфоцитов в крови и костном мозге может оставаться морфологически зрелой.

ДИАГНОСТИКА

Общий анализ крови и микроскопия

Лейкоцитоз, абсолютный лимфоцитоз. Количество лимфоцитов может превышать $5 \cdot 10^9$/л, достигая $600 \cdot 10^9$/л. Лимфоциты малые, округлой формы, цитоплазма узкая, слабобазофильная, ядро округлое, хроматин крупноглыбчатый. Характерные признаки — тени *Боткина—Гумпрехта* (полуразрушенные ядра лейкозных лимфоцитов), нормоцитарная нормохромная анемия, ретикулоцитоз, тромбоцитопения.

Иммунофенотипирование

Помимо общих Аг В-лимфоцитов (CD79a, CD19, CD20 и CD22) опухолевые клетки при ХЛЛ экспрессируют Аг CD5 и CD23. Характерна слабая экспрессия поверхностного IgM, $sIgD^{+/-}$. Аг CD10 при ХЛЛ не экспрессируются.

Иммунохимический анализ крови, мочи

Часто снижено содержание всех классов Ig. В некоторых случаях определяют секрецию моноклонального иммуноглобулина, чаще IgM, в моче белок *Бенс-Джонса*.

Пункция костного мозга

Лимфоцитоз вплоть до тотальной лимфатической метаплазии костного мозга, при аутоиммунном гемолизе — расширение «территории» красного ростка, изредка — парциальная красно-клеточная аплазия (костного мозга).

Цитогенетический анализ опухолевых клеток

В половине случаев ХЛЛ выявляют одну из указанных аномалий: трисомию 12, делецию 11q, 13q, 14q, 6q, 16p.

Серологические исследования

Прямая проба *Кумбса* и ELISA: при аутоиммунном гемолизе — положительная проба *Кумбса*, выявление антиэритроцитарных IgG на эритроцитах. При сопутствующей аутоиммунной тромбоцитопении — наличие антитромбоцитарных АТ.

Диагноз ХЛЛ

Диагноз ХЛЛ устанавливают на основании абсолютного лимфоцитоза за счет зрелых лейкозных клеток в мазке периферической крови. Подтверждающие данные — инфильтрация костного мозга зрелыми лимфоцитами, увеличение селезёнки и лимфаденопатия. Требуется иммунофенотипическое подтверждение моноклональной пролиферации лимфоцитов и (нередко) — секреции моноклонального иммуноглобулина.

ЛЕЧЕНИЕ

Радикальных методов терапии ХЛЛ нет. На ранней стадии болезни при стабильном лейкоцитозе (не превышающем $20–30 \cdot 10^9$/л) лечение не проводят. Показано наблюдение, периодический (раз в 3–6 мес) контроль анализа крови. Критерий «спокойного» течения болезни (практика «wait and watch» — терапия «ждать и наблюдать») — длительный период удвоения лейкоцитов, отсутствие лимфаденопатии. Показания к началу лечения: появление В-симптомов (лихорадка, похудание, потливость, в отличие от отсутствия этих признаков, что обозначается А-симптомами), нарастание лейкоцитоза до $50 \cdot 10^9$/л и выше, увеличение лимфоузлов, появление гепатоспленомегалии, аутоиммунных феноменов, учащение и тяжесть инфекционных осложнений, трансформация в злокачественную лимфоидную опухоль.

Специфическая химиотерапия

- **Глюкокортикоиды**. Монотерапия глюкокортикоидами при ХЛЛ показана только в случаях тяжёлых аутоиммунных осложнений, поскольку они усугубляют

имеющийся иммунодефицит и могут стать причиной фатальных септических осложнений.

- **Алкилирующие химиотерапевтические средства** (например, хлорамбуцил, циклофосфамид). Используют при прогрессирующей, опухолевой и пролимфоцитарной формах.
- **Аналог пурина** (флударабин) — высокоактивный препарат при ХЛЛ, приводит к ремиссиям у больных с тяжёлой прогрессирующей и опухолевой формами. Применяют при отсутствии эффекта от лечения хлорамбуцилом. Выраженный эффект препарат дает и при аутоиммунных феноменах.
- **Полихимиотерапевтические схемы**. При устойчивости к алкилирующим средствам также назначают комбинацию препаратов по программе COP, включающую циклофосфамид, винкристин, преднизолон. Другие полихимиотерапевтические схемы — CVP (винбластин вместо винкристина), CHOP (COP + доксорубицин).
- **Новые методы лечения**: терапевтические моноклональные АТ — rituximab (мабтера), campath 1 и их интеграция в полихимиотерапевтические схемы.

Лучевая терапия

Лучевая терапия — один из основных методов лечения ХЛЛ.

Спленэктомия

Спленэктомия — один из основных методов купирования панцитопении — показана при аутоиммунных осложнениях. Служит методом выбора при селезёночной форме ХЛЛ. Учитывая подверженность таких больных инфекционным осложнениям и высокую вероятность возникновения тяжёлых инфекций, вызываемых капсулообразующей флорой, рекомендовано предварительно проводить вакцинацию антипневмококковой вакциной. Реально это используется при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре.

Сопроводительная терапия

Сопроводительная (сопутствующая) терапия рассмотрена выше в разделе «Острые лейкозы» (подраздел «Общие принципы сопутствующего лечения»).

ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Продолжительность жизни больного ХЛЛ зависит от стадии и течения заболевания. Большинство больных ХЛЛ живут 3–5 лет с момента постановки диагноза. Признаки плохого прогноза: множественные хромосомные нарушения, быстрая прогрессия заболевания, тяжёлые аутоиммунные феномены, молодой

возраст. При медленном течении заболевания («мягкая» форма) продолжительность жизни составляет более 10 лет (при стадии 0 — 12 лет или более). Причиной смерти больных практически всегда становятся тяжёлые инфекционные осложнения или сопутствующая патология, не связанная с ХЛЛ.

Хронический миелолейкоз

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — миелоидная опухоль, развивающаяся из полипотентной клетки-предшественницы. Её пролиферация и дифференцировка приводят к расширению ростков кроветворения, представленных (в отличие от острых лейкозов) преимущественно зрелыми и промежуточными формами лейкозных клеток. В большинстве случаев закономерным исходом болезни является бластный криз, характеризующийся появлением большого количества бластных клеток и рефрактерностью к терапии и заканчивающийся летально.

Распространённость

ХМЛ — наиболее распространённый из всех лейкозов. На него приходится 20% случаев гемобластозов у взрослых и 5% — у детей. Расовых или половых различий в заболеваемости не отмечают.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

На уровне клетки-предшественницы происходит транслокация t(9;22), что приводит к появлению так называемой филадельфийской хромосомы и экспресии мутантного гена *bcr-abl*, кодирующего белок p210, обладающий свойствами тирозинкиназы. Экспансия Ph-позитивных клеток в костном мозге, периферической крови и экстрамедуллярных областях объяснима не столько их высокой пролиферативной активностью, сколько расширением пула гранулоцитарных предшественников, утерявших чувствительность к регуляторным стимулам и изменениям микроокружения. Это приводит к их диссеминации, нарушению продукции цитокинов и подавлению нормального гемопоэза. Период полужизни гранулоцита при ХМЛ превышает таковой нормального гранулоцита в 10 раз. Транслокация t(9;22) является диагностической для ХМЛ. При её отсутствии заболевание, характеризующееся клиническими, морфологическими и цитохимическими признаками ХМЛ, определяется как атипичный хронический миелолейкоз.

ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА

Процесс может распространяться на печень, селезёнку, а в терминальной стадии поражённой может оказаться любая ткань. В клиническом течении ХМЛ выделяют развёрнутую и терминальную стадии.

Развёрнутая стадия

В начале развёрнутой стадии у больного отсутствуют жалобы, не увеличена или незначительно увеличена селезёнка, состав периферической крови изменён. На этой стадии диагноз можно установить на основании наличия «немотивированной» природы нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом формулы до миелоцитов и промиелоцитов, существенно повышенного соотношения лейкоциты/эритроциты в костном мозге, филадельфийской хромосомы в гранулоцитах крови и клетках костного мозга. В трепанате костного мозга уже в этот период, как правило, наблюдается почти полное вытеснение жира миелоидной тканью.

Развёрнутая стадия может продолжаться в среднем 4 года. При правильной терапии состояние больных остаётся удовлетворительным, они сохраняют трудоспособность, ведут обычный образ жизни при амбулаторном наблюдении и лечении.

Терминальная стадия

В терминальной стадии течение ХМЛ приобретает черты злокачественности: высокая лихорадка, быстро прогрессирующее истощение, боль в костях, значительная слабость, быстрое увеличение селезёнки, печени, иногда — лимфатических узлов. Для этой стадии характерны появление и интенсивное нарастание признаков подавления нормальных ростков кроветворения — анемия, тромбоцитопения с геморрагическим синдромом; гранулоцитопения, осложняющаяся инфекцией; некрозами слизистых оболочек. Важнейшим гематологическим признаком терминальной стадии ХМЛ является **бластный криз** — увеличение содержания бластных клеток в костном мозге и крови (сначала миелобластов, затем — морфологически не дифференцируемых бластов). На терминальной стадии более чем в 80% случаев появляются анеуплоидные клоны клеток — кроветворные клетки, содержащие ненормальное число хромосом. Продолжительность жизни больных на этой стадии чаще не превышает 6—12 мес.

Диагноз подтверждают следующие признаки: миелоидная гиперплазия; наличие аномальной хромосомы-маркёра (филадельфийская хромосома) в опухолевых клетках и низкая активность щелочной фосфатазы гранулоцитов периферической крови.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение при ХМЛ начинают после установления диагноза и обычно проводят амбулаторно.

При отсутствии симптомов на фоне стабильного лейкоцитоза, не превышающего $40—50 \cdot 10^9$/л, применяют гидроксимочевину или бусульфан до достижения содержания лейкоцитов в крови $20 \cdot 10^9$/л.

По мере прогрессирования болезни показаны гидроксимочевина (гидрэа, литалир), α-ИФН. При значительной спленомегалии проводят облучение селезёнки.

При выраженной симптоматике используют комбинации препаратов, применяемых при острых лейкозах: винкристин и преднизолон, цитарабин (цитозар) и даунорубицин (рубомицина гидрохлорид). В начале терминальной стадии иногда эффективен митобронитол (миелобромол).

В настоящее время для терапии ХМЛ предложен новый препарат — блокатор мутантной тирозинкиназы (p210) — Гливека (STI-571). При бластном кризе ХМЛ и при Ph-позитивных ОЛЛ дозу увеличивают. Применение препарата приводит к полной ремиссии заболевания без эрадикации опухолевого клона.

Трансплантация стволовых клеток крови или красного костного мозга, проводимая больным моложе 50 лет в I стадии заболевания, в 70% случаев приводит к выздоровлению.

ПРОГНОЗ

При проведении химиотерапии средняя продолжительность жизни составляет 3–4 года. Смерть при ХМЛ наступает обычно в период бластного криза от инфекционных осложнений и геморрагического синдрома. Продолжительность жизни с момента появления признаков бластного криза редко превышает 12 мес. На прогноз влияет наличие филадельфийской хромосомы (прогностически неблагоприятно) и чувствительность заболевания к терапии (благоприятно). Использование α-ИФН существенно повышает эффект лечения.

ГЛАВА 22

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СЕРДЦА И СОСУДОВ

Сердечно-сосудистая система (ССС) — компонент системы крово- и лимфообращения. В неё, помимо сердца и сосудов (т.е. ССС), входят также кровь и лимфа. Система крово- и лимфообращения — одна из интегрирующих систем организма. В ней различают центральное и периферическое звенья.

Центральное кровообращение осуществляется на уровне сердца, а также крупных сосудов и обеспечивает поддержание системного давления крови, направление движения крови из артериального русла в венозное и далее — к сердцу, демпфирование значительных (систолических и диастолических) колебаний АД при выбросе крови из желудочков сердца.

Периферическое кровообращение (органотканевое, местное, регионарное) осуществляется в сосудах отдельных органов и тканей и обеспечивает ток крови в них в соответствии с их постоянно меняющейся функциональной активностью и уровнем пластических процессов.

Периферическое кровообращение включает также и кровообращение в сосудах микроциркуляторного русла. Оно реализуется в артериолах, прекапиллярах, капиллярах, посткапиллярах, венулах и артериоловенулярных шунтах органов и тканей. В целом это звено системы кровообращения осуществляет доставку крови к тканям, транскапиллярный обмен метаболитами, O_2 и CO_2, а также транспорт крови от тканей.

В норме ССС оптимально обеспечивает текущие потребности органов и тканей в кровоснабжении, а уровень системного кровообращения определяется деятельностью сердца, тонусом сосудов и состоянием крови (величиной её общей и циркулирующей массы, а также реологическими свойствами).

Нарушения функции сердца, сосудистого тонуса или изменения в системе крови могут привести к недостаточности кровообращения.

Недостаточность кровообращения

Недостаточность кровообращения — состояние, при котором система кровообращения не обеспечивает потребности тканей и органов в кровоснабжении адекватном уровню их функции и пластических процессов в них.

ПРИЧИНЫ

Основные причины недостаточности кровообращения: расстройства сердечной деятельности, нарушения тонуса стенок кровеносных сосудов и изменения ОЦК и/или реологических свойств крови.

ВИДЫ

Виды недостаточности кровообращения классифицируют по критериям компенсированности расстройств, остроте развития и течения, выраженности признаков.

Компенсированность расстройств

По компенсированности расстройства системы кровообращения подразделяют на компенсированные (признаки расстройств кровообращения выявляются при нагрузке) и некомпенсированные (признаки нарушения кровообращения обнаруживаются в покое).

Острота развития и течения

По остроте развития и течения выделяют острую (развивается в течение нескольких часов и суток) и хроническую (развивается на протяжении нескольких месяцев или лет) недостаточность кровообращения.

- Острая недостаточность кровообращения. Наиболее частые причины: инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, некоторые аритмии (пароксизмальная тахикардия, выраженная брадикардия, мерцательная аритмия и др.), шок, острая кровопотеря.
- Хроническая недостаточность кровообращения. Причины: перикардиты, длительно текущие миокардиты, миокардиодистрофии, кардиосклероз, пороки сердца, гипер- и гипотензивные состояния, анемии, гиперволемии различного генеза.

Выраженность признаков

По выраженности признаков выделены три стадии недостаточности кровообращения.

- Стадия I — начальная — недостаточность кровообращения первой степени. Признаки: уменьшение скорости сокращения миокарда и снижение фракции выброса, одышка, сердцебиение, утомляемость. Указанные признаки выявляются при физической нагрузке и отсутствуют в покое.
- Стадия II — недостаточность кровообращения второй степени (умеренно или значительно выраженная недостаточность кровообращения). Указанные для начальной стадии признаки недостаточности кровообращения обнаруживаются не только при физической нагрузке, но и в покое.
- Стадия III — конечная — недостаточность кровообращения третьей степени. Характеризуется значительными нарушениями сердечной деятельности и гемодинамики в покое, а также развитием существенных дистрофических и структурных изменений в органах и тканях.

ФАКТОРЫ РИСКА

Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место среди причин инвалидизации и гибели человека («убийца № 1»).

Высокий уровень заболеваемости, инвалидизации и летальности от болезней ССС в значительной мере определяется широкой распространённостью различных форм патологии сердца и прежде всего ИБС. В промышленно развитых странах 15–20% взрослого населения страдают ИБС. Последняя, в свою очередь, является причиной внезапной смерти у 2/3 пациентов, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний. Около половины страдающих этими болезнями становятся инвалидами в трудоспособном возрасте. Постоянно увеличивается заболеваемость и смертность от них среди молодого населения (до 35 лет), а также в сельских местностях.

Основные факторы, определяющие высокую заболеваемость сердечно-сосудистой патологией: повторные и затяжные стрессорные эпизоды, хроническая гиподинамия, интоксикация алкоголем, курение, избыток чая, кофе и других «бытовых допингов», некачественное, несбалансированное питание и переедание, ожирение. Всего известно не менее 50 факторов риска, существенно влияющих на возникновение кардиоваскулярной патологии.

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Патологические процессы ССС объединяют в две группы типовых форм патологии.

- Нарушения центрального кровообращения. Они обусловлены патологией сердечной деятельности и магистральных сосудов.
- Расстройства периферического кровообращения, включая нарушения микроциркуляции.

Большинство расстройств сердечной деятельности относится к трем группам типовых форм патологии: коронарной недостаточности, аритмиям и сердечной недостаточности.

КОРОНАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Коронарная недостаточность — типовая форма патологии сердца, характеризующаяся превышением потребности миокарда в кислороде и субстратах метаболизма над их притоком по коронарным артериям, а также нарушением оттока от миокарда продуктов обмена веществ, БАВ, ионов и других агентов.

Ведущий патогенетический фактор коронарной недостаточности — ишемия миокарда. Клинически коронарная недостаточность проявляется как ишемическая болезнь сердца (ИБС). При поражении венечных артерий может развиться стенокардия, инфаркт миокарда или внезапная сердечная смерть.

ВИДЫ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Все разновидности коронарной недостаточности подразделяют на обратимые и необратимые (рис. 22-1).

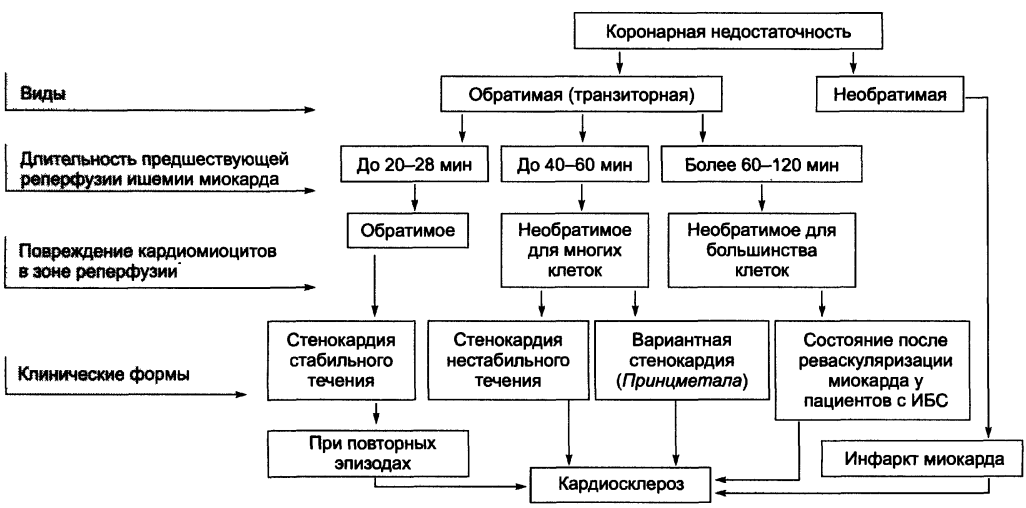


Рис. 22-1. Виды, клинические формы и исходы коронарной недостаточности.

Обратимые нарушения коронарного кровотока

Обратимые (транзиторные) нарушения коронарного кровотока клинически проявляются различными формами стенокардии и состояниями после реперфузии (реваскуляризации) миокарда.

- Стенокардия

Стенокардия — типовая форма коронарной недостаточности, характеризующаяся в типичных случаях сильной сжимающей болью в области грудины слева вследствие ишемии миокарда. Боль часто иррадиирует в область левой лопатки, левого плеча, эпигастрия.

Различают несколько разновидностей стенокардии.

† Стенокардия стабильного (типичного) течения. Наиболее часто встречающаяся разновидность стенокардии. Обычно является следствием снижения коронарного кровотока до критического уровня. Эпизоды стенокардии развиваются в результате увеличения работы сердца.

† Стенокардия нестабильного течения (нарастающая, нестабильная). Характеризуется нарастающими по частоте, длительности и тяжести эпизодами стенокардии, нередко даже в покое. Эти эпизоды являются обычно результатом разрушения атеросклеротической бляшки и развития тромба на месте дефекта, эмболии коронарной артерии, спазма ветви венечной артерии сердца. Нередко эти эпизоды пролонгированы во времени и завершаются инфарктом миокарда. В связи с этим такие эпизоды называют прединфарктными состояниями.

† Вариантная стенокардия (стенокардия *Принцметала*). Является результатом длительного спазма коронарных артерий. Существенно, что повторные (даже кратковременные — до 3–8 мин) эпизоды стенокардии могут привести к формированию небольших участков некроза миокарда с последующим развитием мелкоочагового кардиосклероза.

Клиническая классификация стенокардии приведена в статье «Болезнь. Ишемическая болезнь сердца».

- Состояния после реперфузии (реваскуляризации) миокарда, развивающиеся у пациентов с ИБС в результате хирургического возобновления или значительного увеличения коронарного кровотока (например, после аортокоронарного шунтирования и чрескожной внутрисосудистой ангиопластики) и медикаментозного восстановления тока крови в коронарных артериях (например, вследствие тромболизиса, дезагрегации форменных элементов крови с помощью тромбо- и фибринолитиков или дезагрегантов).

Необратимые нарушения коронарного кровотока

Необратимое прекращение или длительное значительное уменьшение притока крови по коронарной артерии в каком-либо регионе сердца завершается, как правило, инфарктом миокарда.

Инфаркт миокарда — типовая форма коронарной недостаточности — очаговый некроз сердечной мышцы в результате остро возникшего и выраженного дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и субстратах метаболизма в сравнении с их доставкой.

- Наиболее частая причина инфаркта миокарда — тромбоз венечной артерии, развившийся на фоне атеросклеротических изменений (до 90% всех случаев).
- Клиническим диагностическим критерием инфаркта миокарда является сильный болевой синдром («кинжальная боль» за грудиной) продолжительностью более 15 мин, не купирующийся нитроглицерином.

- **ЭКГ**
  - † При развитии инфаркта миокарда наблюдается депрессия или подъём сегмента *ST* и инверсия зубца *T*. Подъём сегмента *ST* — характерный признак инфаркта миокарда, свидетельствующий о повреждении миокарда.
  - † Через 8–12 ч от начала боли на ЭКГ возникает важный признак инфаркта миокарда — патологический зубец *Q* (характеризующий наличие некроза миокарда).
- При инфаркте миокарда возможны следующие опасные для жизни осложнения.
  - † Острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, отёк лёгких, постинфарктный синдром.
  - † Разрыв свободной стенки левого желудочка или межжелудочковой перегородки, аневризма левого желудочка.
  - † Недостаточность митрального клапана.
  - † Нарушения ритма и проводимости: синусовая брадикардия, атриовентрикулярная (АВ) блокада, желудочковые нарушения ритма сердца, наджелудочковые нарушения ритма сердца (в том числе фибрилляция предсердий).
  - † Тромбоэмболия. Клинически тромбоэмболия артерий может проявляться гемипарезами (эмболия артерий мозга), стойкой артериальной гипертензией и гематурией (почечные артерии), болями в животе (брыжеечные артерии), болями в ногах (бедренные артерии) и тромбоэмболией лёгочной артерии.

Если инфаркт не приводит к смерти пациента, то погибший участок сердца замещается соединительной тканью — развивается крупноочаговый кардиосклероз.

ПРИЧИНЫ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Многочисленные состояния и факторы, способные вызвать коронарную недостаточность, объединяют в три основные, как правило, взаимосвязанные и взаимозависимые группы (рис. 22-2).

Рис. 22-2. Группы причин коронарной недостаточности.

Абсолютное снижение притока крови к миокарду

Факторы, приводящие к абсолютному снижению притока крови к миокарду по коронарным артериям (в клинике они встречаются наиболее часто), представлены на рис. 22-3.

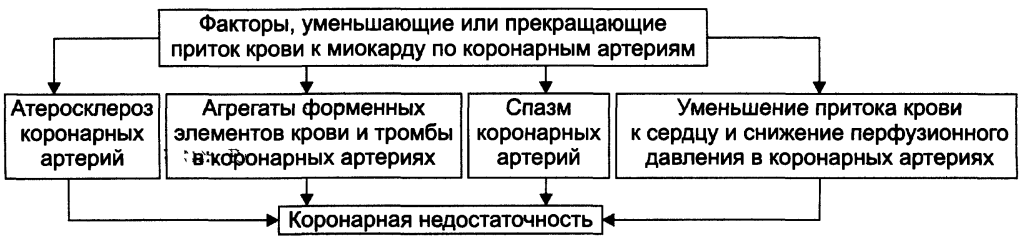


Рис. 22-3. Факторы, уменьшающие или прекращающие приток крови к миокарду по коронарным артериям.

- Атеросклеротическое поражение коронарных артерий. У 92% пациентов со стенокардией на коронароангиограммах выявляются значительные локальные сужения просвета как минимум одной из венечных артерий сердца.
- Агрегация форменных элементов крови (главным образом эритроцитов и тромбоцитов) и образование тромбов в венечных артериях сердца. Этим процессам в значительной мере способствуют:
  - † атеросклеротические изменения в стенках сосудов;
  - † турбулентный характер кровотока в венечных сосудах;
  - † повышение содержания и активности факторов свёртывающей системы крови, высвобождающихся из повреждённых клеток крови и сосудистой стенки. Указанные факторы дополнительно стимулируют агрегацию и адгезию тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов, высвобождение из них БАВ, потенцирующих, в свою очередь, клеточную агрегацию и тромбообразование как в просвете, так и на внутренней поверхности коронарных артерий.
- Спазм коронарных артерий. Развитие коронарной недостаточности в результате сосудистого спазма доказано ангиографическими исследованиями.
  - † Решающее значение в развитии коронароспазма имеют катехоламины. Значительное увеличение их содержания в крови или повышение адренореактивных свойств сосудов миокарда, как правило, сопровождается всеми клиническими, электрокардиографическими и биохимическими изменениями, свойственными стенокардии.

    Аргументы в пользу симпатергического (катехоламинового) механизма спазма артериол при коронарной недостаточности: развитие эпизодов коронарной недостаточности при стрессовых ситуациях, частые приступы стенокардии при феохромоцитоме, развитие коронарной недостаточности при внутриартериальном введении адреналина, повышение содержания катехоламинов в крови до и на высоте эпизода коронарной недостаточ-

ности. Доказано также существенное значение в развитии коронароспазма тромбоксана A_2, $ПгF_{2\alpha}$, а также лейкотриенов C_4, D_4, E_4.

† В реальной жизни коронарная недостаточность является результатом действия комплекса взаимосвязанных факторов:

‡ сокращения ГМК коронарных артерий и уменьшения их просвета под влиянием катехоламинов, тромбоксана A_2, $ПгF_{2\alpha}$ и других вазоконстрикторов;

‡ уменьшения внутреннего диаметра просвета коронарных артерий в результате утолщения их стенки (за счёт атеросклеротических изменений, гипертрофии мышечной оболочки, фиброзных изменений, отёка и др.);

‡ сужения и закрытия просвета сосуда агрегатами форменных элементов крови.

Эти представления суммированы в концепции о динамическом стенозе коронарных артерий (рис. 22-4).

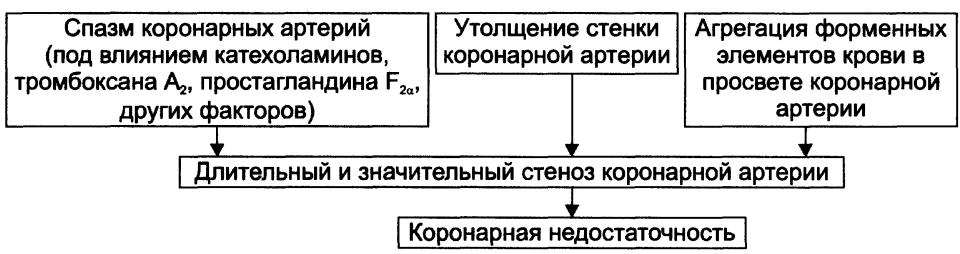


Рис. 22-4. Основные звенья механизма динамического стеноза венечных артерий сердца.

• Уменьшение притока крови к сердцу и снижение в связи с этим перфузионного давления в коронарных артериях. К этому приводят значительная бради- или тахикардия, трепетание и мерцание предсердий и/или желудочков сердца, недостаточность аортальных клапанов, острая артериальная гипотензия, сдавление коронарных артерий сердца (опухолью, рубцом, инородным телом).

Увеличение потребления миокардом кислорода

Факторы, вызывающие значительное увеличение потребления миокардом кислорода и субстратов обмена веществ, представлены на рис. 22-5.

• Существенное повышение в сердце уровня катехоламинов (например, при стрессе или феохромоцитоме). Избыток катехоламинов в миокарде обусловливает развитие их кардиотоксического эффекта. Механизмы кардиотоксического эффекта катехоламинов представлены на рис. 22-6.

† Чрезмерное повышение расхода O_2 и субстратов метаболизма миокардом. Последнее связано с положительным хроно- и инотропным эффек-

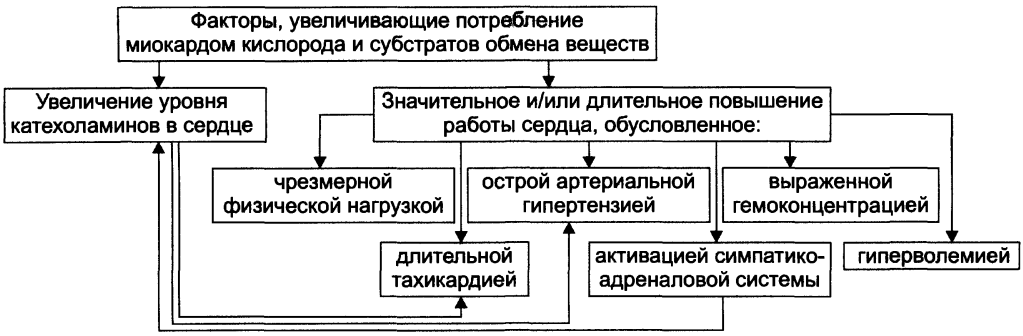


Рис. 22-5. Факторы, увеличивающие потребление миокардом кислорода и субстратов обмена веществ.

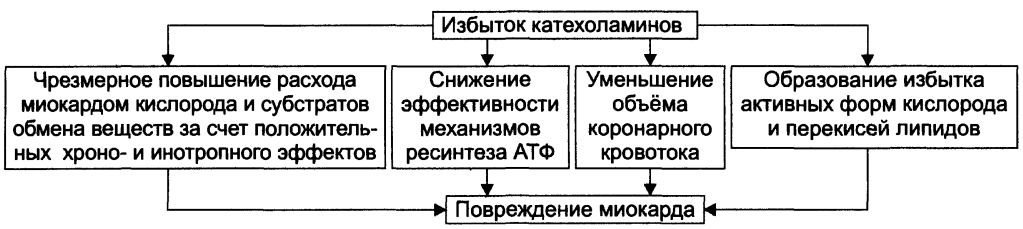


Рис. 22-6. Механизмы кардиотоксического действия избытка катехоламинов в миокарде.

тами катехоламинов и значительным возрастанием в связи с этим функции сердца.

† Снижение эффективности ресинтеза АТФ и в связи с этим расхода кислорода и субстратов окисления. Последнее вызвано повреждением мембранного аппарата кардиомиоцитов (прежде всего плазматической мембраны, митохондрий), инактивацией ферментов тканевого дыхания, гликолиза, пентозофосфатного шунта (при этом мембраны и ферменты альтерируются свободными радикалами, продуктами нарушенного метаболизма и перекисного окисления липидов. Образование их стимулируют катехоламины, а также активированные гидролазы лизосом) и разобщением окислительного фосфорилирования избытком ВЖК и ионов под влиянием катехоламинов.

† Уменьшение (в сравнении с потребным) величины коронарного кровообращения. Это является результатом укорочения (в условиях катехоламиновой тахикардии) диастолы, в течение которой приток крови к миокарду максимален, повышения напряжения миокарда и сдавления в связи с этим коронарных сосудов, усиления агрегации клеток крови в просвете микрососудов.

В целом развитие коронарной недостаточности при чрезмерной активации симпатико-адреналовой системы характеризуется как увеличением расхода гиперфункционирующим миокардом O_2 и метаболитов, так и ограничением их притока к миокарду по коронарным артериям.

- Значительное возрастание работы сердца. Наиболее часто является следствием чрезмерной физической нагрузки, длительной тахикардии, острой артериальной гипертензии, выраженной гемоконцентрации, значительной гиперволемии.

Важно, что чрезмерное увеличение работы сердца, а также причины, вызвавшие её, как правило, одновременно приводят и к активации симпатико-адреналовой системы. Последнее сопровождается высвобождением избытка катехоламинов и реализацией их кардиотоксического действия.

Снижение содержания в крови и клетках миокарда кислорода

Состояния, приводящие к значительному снижению содержания в крови и клетках миокарда кислорода и/или субстратов обмена веществ, представлены на рис. 22-7.

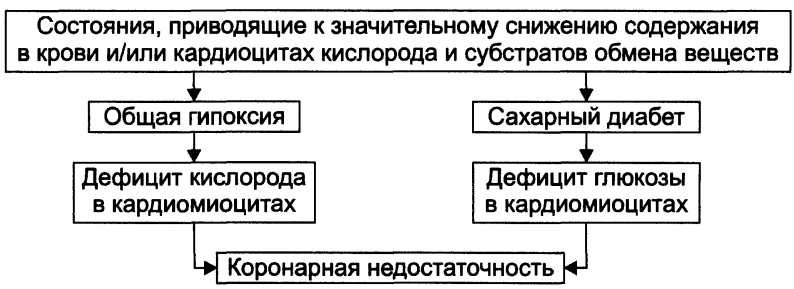


Рис. 22-7. Состояния, приводящие к снижению содержания в крови и/или кардиомиоцитах кислорода и субстратов метаболизма.

МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Недостаток кислорода и субстратов обмена веществ в миокарде, а также нарушение оттока продуктов нарушенного метаболизма, ионов, БАВ в условиях коронарной недостаточности приводят к включению ряда типовых механизмов повреждения миокарда (рис. 22-8).

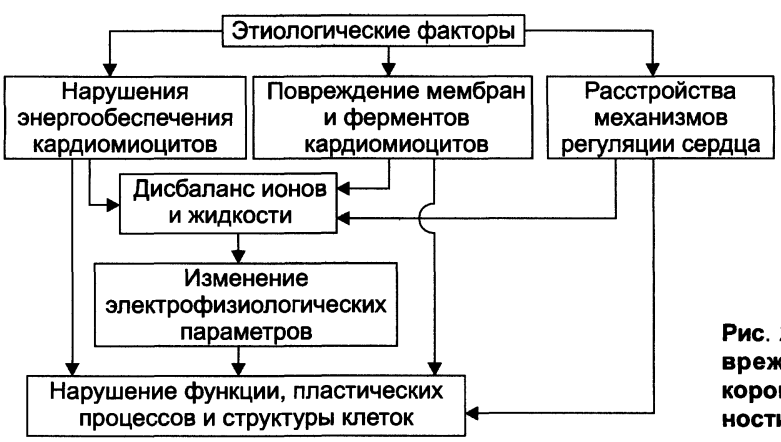


Рис. 22-8. Механизмы повреждения сердца при коронарной недостаточности.

Механизмы альтерации клеток подробно рассмотрены в разделе «Общие механизмы повреждения» главы 4 «Патология клетки». Указанные механизмы (расстройство энергетического обеспечения кардиомиоцитов, повреждение их мембран и ферментов, дисбаланс ионов и жидкости, изменение механизмов регуляции сердечной деятельности) реализуются как в зоне ишемии, так и за её пределами, хотя в последней — в существенно меньшей мере.

Расстройство энергообеспечения кардиомиоцитов

Механизмы расстройств энергообеспечения кардиомиоцитов при коронарной недостаточности представлены на рис. 22-9.

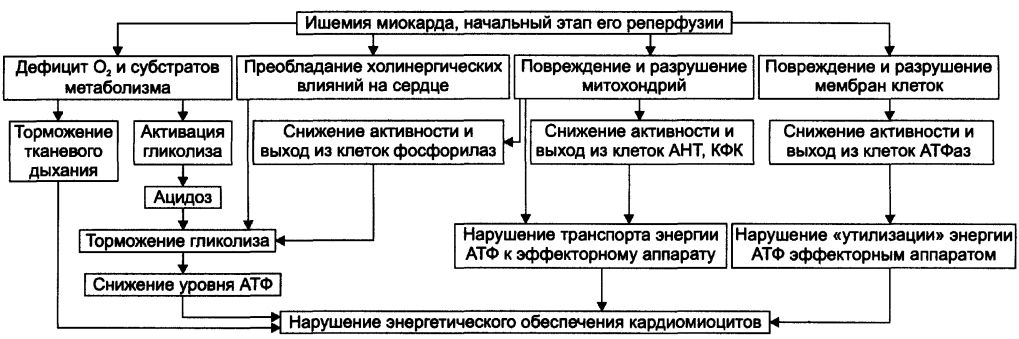


Рис. 22-9. Механизмы нарушения энергетического обеспечения миокарда при коронарной недостаточности (период ишемии и начальный этап реперфузии). АНТ — адениннуклеотидтрансфераза.

- В аэробных условиях основными субстратами для синтеза АТФ служат жирные кислоты (65–70%), глюкоза (15–20%) и МК (10–15%). Роль аминокислот, кетоновых тел и пирувата в энергообеспечении миокарда сравнительно невелика.
- В условиях нарастающей ишемии в миокарде развивается истощение связанного с миоглобином резерва кислорода и снижение интенсивности окислительного фосфорилирования.
  - † В результате указанных изменений в кардиомиоцитах уменьшается содержание АТФ и креатинфосфата (рис. 22-10).
  - † Нарушение аэробного синтеза АТФ приводит к активации гликолиза и накоплению в миокарде лактата. Одновременно быстро уменьшаются запасы гликогена.

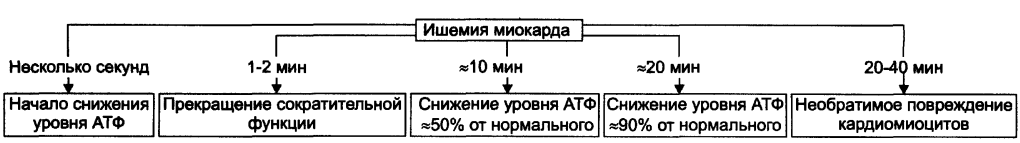


Рис. 22-10. Изменения в клетках миокарда в зависимости от продолжительности ишемии.

† Активация гликолитического метаболизма углеводов обусловливает развитие ацидоза.

† Развитие внутри- и внеклеточного ацидоза существенно изменяет проницаемость мембран для метаболитов и ионов, подавляет активность ферментов энергообеспечения, синтеза клеточных структур, транспорта субстратов метаболизма и катионов.

В отдалённых от зоны ишемии участках сердца процессы энергетического обеспечения миокарда страдают в значительно меньшей мере.

- Последствия расстройств процессов энергообеспечения кардиомиоцитов: снижение сократительной функции миокарда, нарушения кровообращения в органах и тканях, развитие сердечных аритмий. Нарушения ритма сердца, в свою очередь, нередко становятся причиной внезапной смерти пациентов с коронарной недостаточностью.

Повреждение мембран и ферментов кардиомиоцитов

Основные свойства миокарда (автоматизм, возбудимость, проводимость, сократимость), а также их регуляция в значительной мере зависят от состояния мембран и ферментов кардиомиоцитов. В условиях ишемии их повреждение является следствием действия ряда общих факторов. Основные механизмы повреждения клеточных мембран и ферментов подробно рассмотрены в разделе «Общие механизмы повреждения» главы 4 «Патология клетки» (подраздел «Повреждение мембран и ферментов») и приведены на рис. 22-11.

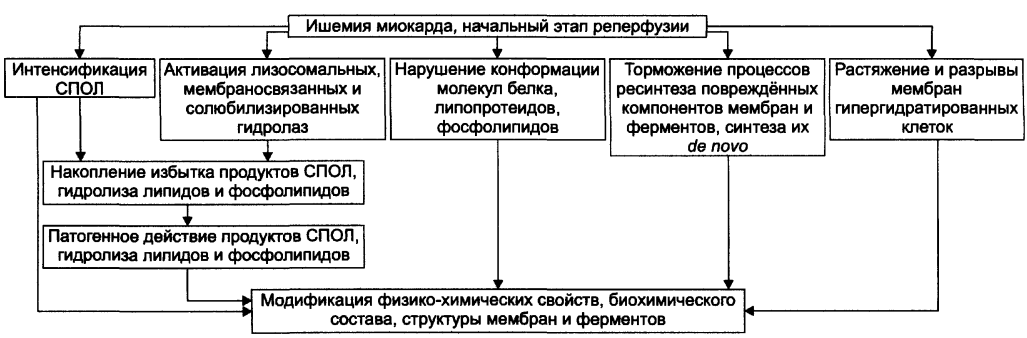


Рис. 22-11. Механизмы повреждения мембран и ферментов клеток миокарда при коронарной недостаточности (период ишемии и начальный этап реперфузии).

Дисбаланс ионов и жидкости

Ионный дисбаланс (рис. 22-12, см. также раздел «Дисбаланс ионов и воды в клетке» в главе 4 «Повреждение клетки») развивается вслед за расстройствами энергообеспечения кардиомиоцитов и повреждением их мембран и ферментов или одновременно с ними.

Дисбаланс ионов и воды, развивающийся при ишемии миокарда, относится как к общему содержанию ионов и жидкости в клетках и ткани миокарда в

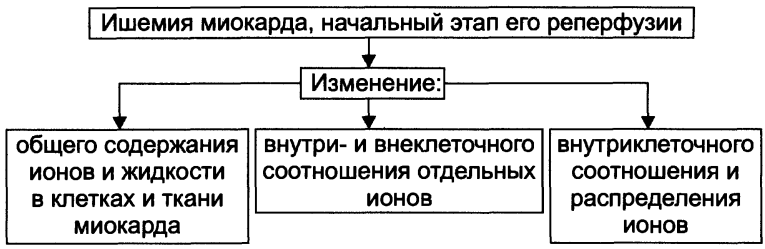


Рис. 22-12. Дисбаланс ионов и жидкости в миокарде при коронарной недостаточности (период ишемии и начальный этап реперфузии).

целом, так и к внутри- и внеклеточному соотношению отдельных ионов (прежде всего Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{2+}), а также к внутриклеточному соотношению и распределению (компартментализации) отдельных ионов.

- Общее содержание ионов в клетках ишемизированного миокарда существенно возрастает.
- Внутри- и внеклеточное соотношение и распределение отдельных ионов, а также жидкости в кардиомиоцитах значительно изменяется (см. рис. 4-9, рис. 22-13).

Рис. 22-13. Нарушение внутри- и внеклеточного соотношения и распределения отдельных ионов и жидкости в клетках миокарда при его ишемии.

Особенно важны нижеперечисленные изменения.

† Увеличение $[K^+]$ вне кардиомиоцитов вследствие снижения активности Na^+,K^+-АТФазы, дефицита АТФ, повышения проницаемости плазматической мембраны.

Потеря K^+ кардиомиоцитами сопровождается повышением его содержания в интерстициальной жидкости и крови. В связи с этим гиперкалиемия является одним из характерных признаков коронарной недостаточности, особенно при инфаркте миокарда.
Гиперкалиемия — одна из главных причин подъёма сегмента ST при ишемии и инфаркте миокарда.

---

† Повышение содержания ионов Na^+ в кардиомиоцитах, увеличение $[Ca^{2+}]$ в клетках миокарда, расстройство регуляции объёма клеток миокарда.

Указанные факторы приводят к накоплению избытка жидкости в клетках миокарда и существенному увеличению их объёма.

- Последствия дисбаланса ионов и жидкости в миокарде при коронарной недостаточности представлены на рис. 22-14.

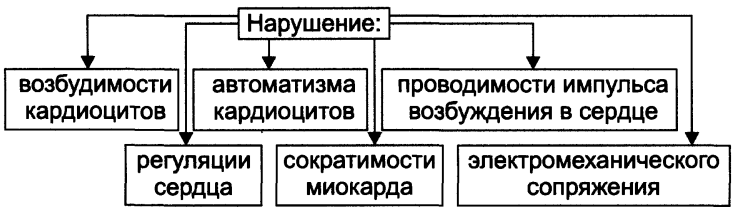


Рис. 22-14. Последствия дисбаланса ионов и жидкости в миокарде при коронарной недостаточности (период ишемии и начальный этап реперфузии).

Дисбаланс ионов и жидкости вызывает нарушение ряда фундаментальных процессов (прежде всего электрогенеза и сократительных характеристик), протекающих в клетках миокарда (см. рис. 4-11). При ишемии миокарда страдают все процессы мембранного электрогенеза: возбудимость клеток миокарда, автоматизм ритмогенеза и проведение импульсов возбуждения.

В связи с существенными отклонениями трансмембранного электрогенеза развиваются аритмии сердца.

Расстройства механизмов регуляции сердечной деятельности

Изменение функции сердца в целом, а также характер и степень повреждения его клеток при коронарной недостаточности являются результатом не только прямой их альтерации патогенными факторами ишемии. В значительной мере эти изменения обусловлены и расстройствами механизмов регуляции сердечной деятельности. Эти расстройства развиваются на одном (реже) или нескольких (чаще) уровнях регуляции: взаимодействия БАВ (гормонов, нейромедиаторов) с рецепторами, образования клеточных (вторых) посредников регуляторных влияний, метаболических клеточных реакций, регулируемых внутриклеточными посредниками.

Подробнее эти вопросы рассмотрены в разделе «Расстройства регуляции внутриклеточных процессов» (глава 4 «Патология клетки»).

- Коронарная недостаточность характеризуется стадийными изменениями активности симпатического и парасимпатического механизмов регуляции.

  † На начальном этапе ишемии миокарда, как правило, наблюдается значительная активация симпатико-адреналовой системы. Это сопровождается увеличением содержания в миокарде норадреналина и особенно адреналина. Вследствие этого развивается тахикардия, увеличивается величина сердечного выброса, как правило, снижающегося сразу после начала эпизода коронарной недостаточности. Параллельно с этим могут усиливаться и парасимпатические влияния (о чём свидетельствует увеличение в миокарде содержания ацетилхолина), но степень их усиления меньше, чем симпатических.

  † На более поздних сроках коронарной недостаточности (через несколько десятков минут, иногда — часов) нередко регистрируется уменьшение в

миокарде содержания норадреналина и сохранение повышенного уровня ацетилхолина. Одновременно отмечаются брадикардия, снижение величины сердечного выброса, скорости сокращения и расслабления миокарда.

- В условиях коронарной недостаточности (особенно при длительной ишемии и на начальном этапе реперфузии миокарда) развивается феномен гормононейромедиаторной диссоциации катехоламинов (соотношение нейромедиатора норадреналина и гормона адреналина). Этот феномен характеризуется:

  † Значительным увеличением в ишемизированном миокарде концентрации адреналина и реализацией его кардиотоксических эффектов. В частности, механизм прооксидантного действия избытка адреналина в сердце приведён на рис. 22-15.

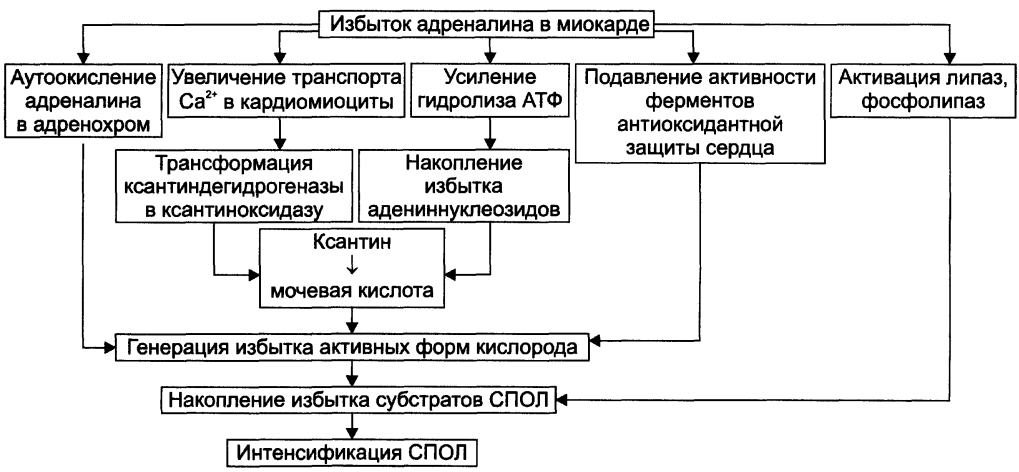


Рис. 22-15. Механизмы прооксидантного эффекта избытка адреналина в миокарде.

  † Одновременным уменьшением содержания норадреналина. Феномен гормононейромедиаторной диссоциации катехоламинов сопровождается потенцированием ишемического и реперфузионного повреждения миокарда (см. ниже в разделе «Эффекты постокклюзионной реперфузии миокарда»).

- Коронарная недостаточность сопровождается и другими изменениями нейрогуморальной регуляции функции сердца, но они весьма индивидуализированы (в зависимости от длительности эпизода коронарной недостаточности, числа эпизодов в анамнезе, возраста пациента, выраженности сердечной недостаточности и т.д.) и рассматриваются в клинических руководствах.

ЭФФЕКТЫ ПОСТОККЛЮЗИОННОЙ РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА

Наиболее распространённая форма коронарной недостаточности — стенокардия — характеризуется спонтанной или вызванной медикаментозно сменой более или менее длительного периода ишемии миокарда периодом возобнов-

ления коронарного кровотока — реперфузией. Частота состояний, обусловленных постокклюзионной (постстенотической) реперфузией миокарда в последние десятилетия значительно увеличилась в связи с внедрением в клиническую практику различных ангиопластических (см. статью «Ангиопластика» в приложении «Справочник терминов») и/или медикаментозных (фибринолизис, дезагрегация клеток крови, вазодилатация и др.) методов устранения стеноза или окклюзии магистральных ветвей коронарных артерий.

Реперфузия

Возобновление тока крови (реперфузия) является самым эффективным способом прекращения действия патогенных факторов ишемии миокарда и устранения последствий их влияния на сердце.

Реперфузия:

- препятствует развитию инфаркта миокарда;
- предотвращает формирование аневризмы в ранее ишемизированной зоне сердца;
- способствует образованию соединительной ткани в стенке аневризмы, если она развилась;
- потенцирует восстановление сократительной функции сердца.

- Вместе с тем начальный этап постокклюзионной реперфузии коронарных сосудов и миокарда нередко сопровождается существенными расстройствами функции сердца: развитием аритмий, включая фибрилляцию желудочков, что чревато смертью пациента; преходящей дестабилизацией показателей центрального и органотканевого кровообращения, дисбалансом биохимических и электрофизиологических параметров сердца.

Таким образом, на раннем этапе реперфузии возможно пролонгирование и даже потенцирование повреждения реперфузируемого участка сердца. В связи с этим сформулировано положение о том, что коронарная недостаточность является совокупностью двух синдромов: ишемического и реперфузионного, а не только одного — ишемического, как считалось ранее.

Реперфузионное повреждение миокарда

Постокклюзионная реперфузия коронарных артерий оказывает, наряду с основным — репаративным, восстановительным эффектом, также и патогенное действие на миокард. Последнее является совокупным следствием пролонгирования его ишемического повреждения, а также дополнительной альтерации миокарда факторами реперфузии и реоксигенации.

- Основные механизмы дополнительного — реперфузионного — повреждения клеток миокарда.

† Усугубление нарушения энергетического обеспечения клеток реперфузируемого миокарда на этапах ресинтеза, транспорта, утилизации энергии АТФ (см. рис. 22-9).

‡ Подавление ресинтеза АТФ. Основные причины: гипергидратация, набухание и разрушение митохондрий в реперфузируемом миокарде (является результатом осмотического отёка органелл, перерастяжения и разрыва их мембран в связи с избыточным накоплением в них Ca^{2+} и жидкости), разобщающий эффект избытка Ca^{2+}, выход АДФ, АМФ и других пуриновых соединений из митохондрий кардиомиоцитов в межклеточную жидкость.

‡ Нарушение механизма транспорта энергии АТФ в клетках миокарда и снижение эффективности механизмов утилизации энергии АТФ.

† Потенцирование степени повреждения мембран и ферментов клеток и миокарда (см. рис. 22-11). Причины: реперфузионная (кислородзависимая) интенсификация липопероксидного процесса, кальциевая активация протеаз, липаз, фосфолипаз и других гидролаз, а также осмотическое набухание и разрыв мембран клеток миокарда и их органелл.

† Нарастание дисбаланса ионов и жидкости в кардиомиоцитах (см. рис. 22-12). Причины: реперфузионные расстройства процессов энергообеспечения и повреждение мембран и ферментов. Это обусловливает накопление избытка Na^+ и Ca^{2+} в клетках миокарда и как следствие — жидкости в них.

† Снижение эффективности регуляторных (нервных, гуморальных) воздействий на клетки миокарда (в норме способствующих интеграции и нормализации внутриклеточных процессов).

† Возрастание выраженности гормононейромедиаторной диссоциации.

- Рациональная терапия постишемических реперфузионных состояний позволяет:

† предотвратить развитие инфаркта миокарда или значительно уменьшить объём поражённого участка миокарда,

† стимулировать процессы репарации в сердечной мышце,

† нормализовать сократительную функцию сердца,

† восстановить оптимальные параметры кровообращения в организме.

ИЗМЕНЕНИЕ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА ПРИ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Коронарная недостаточность сопровождается характерными изменениями ЭКГ и показателей сократительной функции сердца.

- Изменения ЭКГ.

† В покое примерно у половины пациентов, которые не переносили ранее инфаркта миокарда, каких-либо характерных отклонений не выявляется.

† В момент болевого приступа, как правило, регистрируются снижение (депрессия) сегмента *ST* (он становится горизонтальным либо дугообразным), инверсия зубца *T* (часто, но не всегда), преходящий подъём сегмента *ST* при вариантной стенокардии.

При отсутствии противопоказаний изменения на ЭКГ исследуют на фоне нагрузок.

• Изменения показателей сократительной функции сердца.

† Ударный и сердечный выброс. Они, как правило, снижаются.

‡ Величина снижения обычно коррелирует со степенью и продолжительностью ишемии миокарда, размером и топографией повреждённой зоны сердца.

‡ Причина: снижение величины ударного выброса связано в основном с «выключением» ишемизированного региона миокарда из сократительного процесса. Одним из механизмов компенсации снижения ударного выброса сердца является тахикардия. Она обусловлена главным образом активацией симпатико-адреналовой системы (в ответ на падение величины сердечного выброса), а также повышением давления крови в полых венах и предсердиях.

† Конечное диастолическое давление в полостях сердца обычно возрастает.

Основные причины: снижение сократительной функции повреждённого миокарда и уменьшение степени диастолического расслабления миокарда. Это вызвано субконтрактурным состоянием его в связи с избытком Ca^{2+} в цитозоле и миофибриллах кардиомиоцитов.

На начальном этапе коронарной недостаточности содержание Ca^{2+} в саркоплазме увеличивается в основном в связи с его выходом из митохондрий и саркоплазматической сети; на более поздних — в связи с его поступлением из внеклеточной жидкости через повреждённую плазмолемму.

† Скорость систолического сокращения и диастолического расслабления миокарда существенно снижается. Основные причины: дефицит энергии АТФ, повреждение мембран миофибрилл, саркоплазматической сети и саркоплазмы, снижение активности Ca^{2+}-зависимых АТФаз.

Аритмии сердца

Аритмия — типовая форма патологии сердца — характеризуется нарушением частоты и периодичности генерации возбуждения и/или последовательности возбуждения предсердий и желудочков.

• Дополнительный материал по патофизиологии аритмий изложен в приложении «Справочник терминов» (статьи «Аритмия сердца», «Блокада сердца»,

«Брадикардия», «Гиперкалиемия», «Кардиоверсия», «Тахикардия», «Трепетание», «Фибрилляция», «Экстрасистола», «Экстрасистолии», «Электрокардиография», «Электрокардиостимуляция», а также статьи и подстатьи по упомянутым в этом разделе нозологическим единицам).

Виды аритмий, их этиология и патогенез

Аритмии являются следствием нарушения свойств автоматизма, проводимости и возбудимости или их комбинированных нарушений. Расстройства сократимости лежат в основе развития сердечной (миокардиальной) недостаточности и не являются непосредственной причиной нарушений ритма сердца.

АРИТМИИ В РЕЗУЛЬТАТЕ НАРУШЕНИЯ АВТОМАТИЗМА

Автоматизм — способность ткани сердца спонтанно генерировать ПД. Автоматизм определяется своеобразием формирования МП в клетках–водителях ритма. Оно заключается в спонтанном медленном уменьшении величины диастолической поляризации. Эта разность потенциалов, возникающая вследствие снижения выхода из клетки ионов калия и медленного поступления в неё ионов натрия во время диастолы, в конечном счете резко увеличивает проницаемость мембраны для Na^+, что вызывает формирование электрического импульса (ПД).

Изменение нормального автоматизма обусловлено нарушением функций синусно-предсердного узла, водителей ритма второго и третьего порядков.

Возникновение патологического автоматизма (эктопическая активность) может наблюдаться в ткани предсердий, желудочков, пучке *Хиса*, волокнах *Пуркинье* при частичной деполяризации кардиомиоцитов.

Триггерная активность (ранняя и поздняя постдеполяризация) обусловливает возникновение эктопических импульсов: ранняя постдеполяризация появляется во время 3-й фазы ПД, поздняя — после её окончания.

- При ранней постдеполяризации эктопические импульсы формируются в фазу ранней реполяризации на фоне медленного ритма. Механизм постдеполяризации запускается в результате увеличения продолжительности ПД — например, при удлинении интервала *Q–T*, низком внутриклеточном содержании ионов калия. Примером возникновения аритмии вследствие ранней постдеполяризации является желудочковая тахикардия типа «пируэт» (*torsade de pointes*, произносится как «торсад дё пуант») в условиях доминирования парасимпатических влияний на сердце (при неврозах или гипотиреозе).
- При поздней постдеполяризации эктопические импульсы возникают на фоне ускоренного ритма. Основной причиной их появления считают перегрузку кардиомиоцитов ионами кальция в результате избыточных адренергических влияний на них при гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности, интоксикации сердечными гликозидами, реперфузии (восстановление нарушенного кровотока в сосудах сердца с помощью тромболитиков). Примера-

ми возникновения аритмий в результате поздней постдеполяризации являются желудочковые экстрасистолы и тахикардии при гликозидной интоксикации, желудочковые экстрасистолы при сердечной недостаточности, катехоламинзависимые предсердные и желудочковые тахикардии.

Виды номотопных и гетеротопных аритмий

В зависимости от места (топографии) генерации аномального импульса возбуждения выделяют номотопные и гетеротопные аритмии (рис. 22-16, см. также статью «Система проводящая сердца» в приложении «Справочник терминов»).

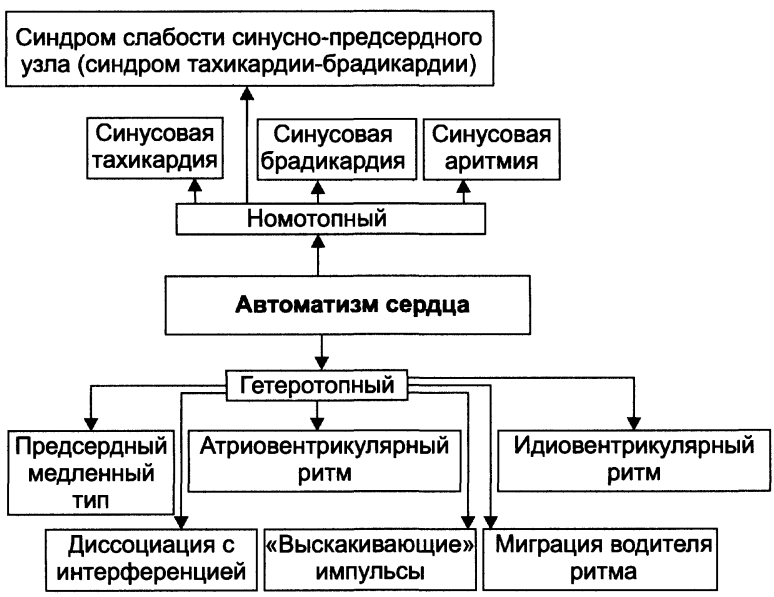


Рис. 22-16. Виды аритмий в результате нарушения автоматизма сердца.

- **Номотопные аритмии**. Возникают в синусно-предсердном узле. К ним относятся синусовые тахикардия, брадикардия, аритмия и синдром слабости синусно-предсердного узла.
- **Гетеротопные аритмии**. Это эктопические ритмы. Они возникают вне синусно-предсердного узла и обусловлены преобладанием автоматизма нижележащих центров ритмогенеза. Проявления этих аритмий: миграция наджелудочкового водителя ритма, предсердный медленный ритм, АВ-ритм (узловой ритм), идиовентрикулярный редкий (желудочковый) ритм (гетеротопный ритм сердца, при котором водитель ритма — пейсмейкер — расположен в миокарде желудочков), идиовентрикулярный ускоренный ритм сердца — ЧСС 60—120 в минуту (возникает при патологической циркуляции возбуждения по миокарду желудочков), АВ-диссоциация — полное прекращение проведения возбуждения от предсердий к желудочкам; при этом предсердия и желудочки сокращаются независимо друг от друга (полный поперечный блок), «выскакивающие» импульсы.

Патогенез и проявления номотопных аритмий

Синусовая тахикардия — увеличение в покое частоты генерации в синусно-предсердном узле импульсов возбуждения (как правило, более 100 в минуту) с одинаковыми интервалами между ними.

† Электрофизиологический механизм: ускорение спонтанной диастолической деполяризации плазмолеммы клеток синусно-предсердного узла.

† Причины.

‡ Активация влияния на сердце симпатико-адреналовой системы. При этом увеличивается выброс нейромедиатора норадреналина из терминалей симпатической нервной системы и гормона адреналина из мозгового вещества надпочечников. Такая ситуация наиболее часто наблюдается при эмоциональном стрессе, физических нагрузках, неврозах, острой артериальной гипотензии (сопровождающейся активацией афферентной импульсации с барорецепторов), сердечной недостаточности (вследствие повышения притока крови к правому предсердию и включению рефлекса *Бейнбриджа*), гипертермии, лихорадке.

‡ Снижение влияния на сердце парасимпатической нервной системы. Это может быть следствием повреждения центральных нервных образований (подкорковых ядер, ретикулярной формации, ядер продолговатого мозга), проводящих путей, парасимпатических ганглиев и нервных стволов, холинорецепторов миокарда, что обусловливает снижение холинореактивных свойств сердца.

‡ Прямое действие повреждающих факторов различной природы (физических, химических, биологических) на клетки синусно-предсердного узла. Последнее часто наблюдается при миокардитах, инфаркте миокарда, перикардитах, механической травме, кардиосклерозе.

Синусовая брадикардия — уменьшение в покое частоты генерации синусно-предсердным узлом импульсов возбуждения ниже нормы (как правило, 40–60 в минуту) с одинаковыми интервалами между ними.

† Ведущий электрофизиологический механизм: замедление процесса спонтанной диастолической деполяризации мембран клеток синусно-предсердного узла.

† Причины.

‡ Активация эффектов парасимпатической нервной системы на сердце. Наблюдается при раздражении ядер блуждающего нерва (в частности, вследствие повышения внутричерепного давления при менингитах, энцефалитах и т.п.) или его окончаний, повышении внутрижелудочкового давления и тонуса миокарда, надавливании на глазные яблоки (рефлекс *Ашнера–Даньини*), а также в зоне проекции бифуркации сонной артерии (рефлекс *Геринга*) и в области солнечного сплетения.

‡ Снижение симпатико-адреналовых эффектов на сердце. Синусовая брадикардия может развиваться при срыве ВНД (неврозе), повреждении мозговых структур (например, гипоталамуса), проводящих путей, внутрисердечных ганглиев и окончаний симпатических нервных волокон в миокарде, снижении адренореактивных свойств сердца.

‡ Непосредственное воздействие повреждающих факторов на клетки синусно-предсердного узла. Такими факторами могут быть механическая травма, кровоизлияние или инфаркт в зоне синусно-предсердного узла, токсины и ЛС (хинин, препараты наперстянки, опиаты, холиномиметики), метаболиты (непрямой билирубин, жёлчные кислоты).

Указанные выше факторы могут обусловить не только развитие синусовой брадикардии, но и (при их значительной силе или длительности действия) существенное снижение частоты импульсов (менее 50 в минуту) или прекращение генерации импульсов синусно-предсердным узлом. Такие состояния называют соответственно «синдром слабости синусно-предсердного узла» и «остановка синусно-предсердного узла» (синоатриальная блокада III стадии).

Синусовая аритмия — нарушение сердечного ритма, характеризующееся неравномерными интервалами между отдельными ПД, исходящими из синусно-предсердного узла.

Аритмия проявляется сменой периодов нормального ритма периодами тахи- и брадикардии или медленным восстановлением синусового ритма после эпизода тахикардии (последнее является проявлением синдрома слабости синусно-предсердного узла). Синусовая аритмия наблюдается при различных формах невроза, энцефалитов, стенокардии, отравлений и т.п.

† Электрофизиологический механизм: колебания скорости (увеличение, снижение) медленной спонтанной диастолической деполяризации пейсмейкерных клеток.

† Наиболее частые причины: флуктуация (усиление/ослабление) парасимпатических влияний на сердце, нарушение соотношения симпатико-адреналовых и парасимпатических воздействий на миокард, колебание содержания в крови газов (O_2 и CO_2), метаболитов (лактата, пирувата, жёлчных кислот), ЛС (наперстянки, опиатов, холино- и симпатолитиков, холино- и симпатомиметиков), изменение холино- и адренореактивных свойств сердца, действие физических факторов непосредственно на клетки синусно-предсердного узла (травма, кровоизлияние, новообразование и т.п.).

Синдром слабости синусно-предсердного узла (синдром брадикардии–тахикардии) — неспособность синусно-предсердного узла обеспечивать ритм сердца, адекватный уровню жизнедеятельности организма.

---

† Электрофизиологические механизмы: нарушение (нередко временное прекращение) автоматизма синусно-предсердного узла, особенно фаз реполяризации и спонтанной диастолической деполяризации, и возникновение на этом фоне гетеротопных (эктопических) очагов ритмической активности.

† Причины.

‡ Расстройство сбалансированности симпатико-адреналовых и парасимпатических влияний на сердце с преобладанием последних. Развивается у пациентов с невротическими состояниями (психастенией, истерией, неврозом навязчивых состояний), неправильной дозировкой ЛС (например, β-адреноблокаторов, антагонистов кальция, некоторых противоаритмических средств).

‡ Нарушение адрено- и холинореактивных свойств клеток синусно-предсердного узла. Чаще происходит снижение их адренореактивности и/или повышение холинореактивности.

‡ Прямые повреждающие воздействия на сердце в области синусно-предсердного узла (ишемия, кровоизлияния, опухоли, травмы, воспалительные процессы).

† Главные ЭКГ-проявления: периодическая или постоянная синусовая брадикардия, сменяющаяся синусовой тахикардией, трепетанием или мерцанием предсердий, медленное восстановление синусового ритма после прекращения синусовой тахикардии, эпизоды остановки синусно-предсердного узла.

† Показатели гемодинамики.

‡ Синусовая тахикардия и аналогичный период синусовой аритмии могут сопровождаться увеличением сердечного выброса (за счёт повышения ЧСС) и незначительным возрастанием систолического АД.

‡ Синусовая брадикардия и аналогичный период синусовой аритмии могут сочетаться с:

§ понижением величины сердечного выброса. При этом ударный выброс несколько увеличивается в связи с удлинением диастолы и возрастанием кровенаполнения камер сердца;

§ снижением АД и потерей сознания в связи с ишемией мозга при ЧСС 35 в минуту и ниже (при синдроме слабости синусно-предсердного узла).

Прекращение генерации импульсов синусно-предсердным узлом (синдром остановки синусно-предсердного узла) более чем на 10–20 с вызывает потерю сознания и развитие судорог. Это состояние известно как синдром *Морганьи–Адамса–Стокса*.

Патогенетическая основа синдрома — ишемия мозга.

† Коронарный кровоток.

‡ Значительное уменьшение сердечного выброса при выраженной брадикардии может обусловить падение перфузионного давления в венечных артериях и развитие коронарной недостаточности.

‡ Длительная и выраженная синусовая тахикардия, особенно при наличии коронаросклероза, также может привести к коронарной недостаточности в результате повышения метаболических потребностей миокарда.

Патогенез и проявления эктопических аритмий

Снижение активности или прекращение деятельности синусно-предсердного узла в результате его функционального или органического повреждения создаёт условия для включения автоматических центров второго и третьего порядка. Эктопический (по отношению к синусно-предсердному узлу) очаг с его более редким ритмом принимает на себя функцию пейсмейкера. В связи с этим нарушения ритма такого типа носят название гетеротопных, пассивных или замещающих (синусовый ритм) аритмий.

- **Предсердный медленный ритм**. Эктопический водитель ритма находится, как правило, в левом предсердии. На ЭКГ выявляются редкие (менее 70–80 в минуту) импульсы возбуждения. Предсердный медленный ритм наблюдается при неврозах, приобретённых (ревматических) или врождённых пороках сердца и кардиомиопатиях.
- **Атриовентрикулярный ритм** (узловой ритм) наблюдается в тех случаях, когда импульсы в синусно-предсердном узле или вообще не возникают, или генерируются с меньшей частотой, чем в клетках АВ-узла. Источником ПД может быть верхняя, средняя или нижняя часть АВ-узла. Чем выше локализация пейсмейкера, тем более выражено его влияние и тем больше частота генерируемых им импульсов.
- **Миграция наджелудочкового водителя ритма**. Характеризуется перемещением пейсмейкера из синусно-предсердного узла в нижележащие отделы (преимущественно в АВ-узел) и обратно. Это, как правило, происходит при подавлении автоматизма синусно-предсердного узла в результате преходящего повышения влияний блуждающего нерва. Ритм сердца при этом зависит от нового источника импульсов и потому становится неправильным.
- **Идиовентрикулярный желудочковый ритм** развивается как замещающий при подавлении активности центров первого и второго порядка. Импульсы генерируются обычно в пучке *Хиса* верхней части межжелудочковой перегородки, в одной из его ножек и их разветвлениях (ритм ножек пучка *Хиса*) и реже — в волокнах сети *Пуркинье*.
  - † Идиовентрикулярный редкий (желудочковый) ритм — гетеротопный ритм сердца, при котором водитель ритма расположен в миокарде желудочков.
  - † Идиовентрикулярный ускоренный ритм сердца — ЧСС 60–120 в минуту. Возникает при патологической циркуляции возбуждения по миокарду желудочков. Наличие трёх и более желудочковых комплексов с частотой 50–100 в минуту расценивают как ускоренный идиовентрикулярный ритм. Обычно он возникает при инфаркте миокарда, протекает бессимптомно и не требует вмешательства.
- **Атриовентрикулярная диссоциация** — полное прекращение проведения возбуждения от предсердий к желудочкам; при этом предсердия и желудочки сокращаются независимо друг от друга (полный поперечный блок).

- **Диссоциация с интерференцией**. Заключается в одновременной, но несогласованной работе двух генераторов сердечного ритма: как правило, номотопного — синусового и гетеротопного — чаще атриовентрикулярного, реже желудочкового.
- **«Выскакивающие» сокращения** — появление отдельных (замещающих) сокращений сердца под влиянием импульсов, генерируемых центрами автоматизма второго или третьего порядка на фоне временного снижения автоматической функции синусно-предсердного узла. Типичный пример — наджелудочковые экстрасистолы.

АРИТМИИ В РЕЗУЛЬТАТЕ НАРУШЕНИЙ ПРОВОДИМОСТИ

Проводимость — способность кардиомиоцитов проводить возбуждение. Нарушения проведения возбуждения проявляются различными сердечными блокадами или возникающими в результате механизма *reentry* аритмиями. Характеристики этих видов блокад и аритмий приведены в статьях «Блокада сердца», «Аритмии сердца», «Синдром *Вольфа—Паркинсона—Уайта*», «Синдром *Клерка—Леви—Кристеско*» в приложении «Справочник терминов».

Повторный вход импульса

Петля макро-*reentry* возникает в дополнительных проводящих путях (при синдроме преждевременного возбуждения желудочков) или в АВ-соединении. Для возникновения *reentry* необходимы однонаправленная блокада проведения импульса и анатомический или функциональный барьер для формирования петли *reentry*. Кроме того, развитие *reentry* характеризуется замедлением проведения импульса и коротким рефрактерным периодом.

Виды нарушений проводимости

Виды нарушений проводимости представлены на рис. 22-17.

Нарушения проводимости по изменению скорости проведения импульсов возбуждения подразделяют на сопровождающиеся замедлением и/или блокадой проведения импульсов и на сопровождающиеся ускорением проведения возбуждения.

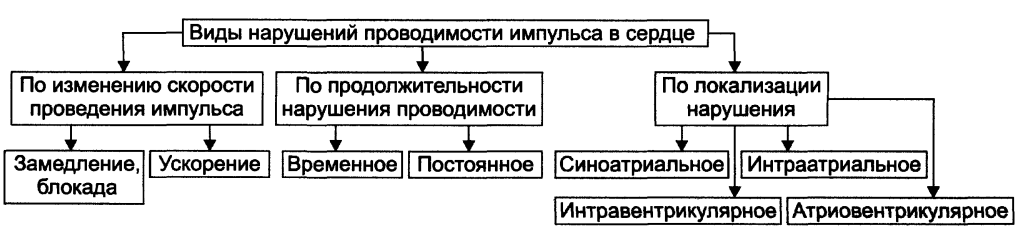


Рис. 22-17. Виды нарушений проводимости в сердце.

- Замедление и/или блокада проведения импульсов. Является следствием функциональных или органических изменений в проводящей системе сердца.

† Причины.

‡ Повышение эффектов парасимпатических влияний на сердце и/или его холинореактивных свойств. Активация тонических воздействий блуждающего нерва на миокард обусловливает существенное замедление скорости волны возбуждения по проводящей системе, особенно на уровне АВ-узла (отрицательный дромотропный эффект ацетилхолина).

‡ Непосредственное повреждение клеток проводящей системы сердца различными факторами физического, химического и биологического происхождения. Наиболее часто это наблюдается при инфаркте миокарда, миокардитах, кровоизлияниях, операционных (кардиохирургических) травмах миокарда, опухолях, рубцах, интоксикациях алкоголем, никотином, медикаментами (препаратами наперстянки, хинидина, антагонистов кальция, блокаторами β-адренорецепторов и др.), действии бактериальных ядов (при дифтерии, скарлатине, брюшном тифе), вирусной инфекции, нарушении трансмембранного распределения ионов (чаще всего — гиперкалиемии).

† Характеристика отдельных видов аритмий.

‡ Нарушение синоатриального (синусно-предсердного) проведения. Торможение или блокада передачи импульса возбуждения от синусно-предсердного узла к предсердиям обусловливает выпадение отдельных сердечных сокращений. В результате наблюдается замедление частоты и нарушение регулярности сердечных сокращений.

‡ Расстройства внутрипредсердного проведения. В связи с несимметричным расположением синусно-предсердного узла по отношению к предсердиям возбуждение их в норме происходит неодномоментно (вначале — правого и с некоторым запозданием — левого). Возрастание гетерохронии возбуждения предсердий в условиях патологии может привести к различной степени внутрипредсердному торможению или блокаде проведения синусовых импульсов.

‡ Нарушения АВ-проведения. Характеризуются замедлением или блокадой проведения возбуждения из предсердий в желудочки. Развивается в результате удлинения рефрактерного периода после ПД клеток предсердия и АВ-системы. Различают несколько разновидностей АВ-блокад.

‡ Внутрижелудочковые (интравентрикулярные) нарушения проведения. Заключаются в торможении или блокаде распространения возбуждения по ножкам пучка *Хиса*, его разветвлениям и по волокнам *Пуркинье*. Чаще наблюдается нарушение проведения в одной из ножек пучка *Хиса*. Затем оно распространяется по неповреждённой системе ножек пучка и только после этого к другому желудочку (главным образом через межжелудочковую перегородку). Такой маршрут возбуждения обусловливает неодновременное, дискордантное сокращение желудочков.

† Расстройства гемодинамики. Зависят от длительности эпизода нарушения, характера основного заболевания и уровня повреждения проводящей системы сердца.

‡ Замедление или кратковременная блокада синусно-предсердного проведения обусловливает уменьшение минутного выброса сердца, снижение АД, развитие ишемии органов и тканей. Если блокада длится несколько минут и не сопровождается развитием замещающего гетеротопного (узлового или желудочкового) ритма, то это ведёт к асистолии и гибели пациента.

‡ Нарушение внутрипредсердного и внутрижелудочкового проведения возбуждения само по себе существенно не изменяет частоты и ритма сердечных сокращений. В связи с этим системные гемодинамические расстройства определяются основным заболеванием сердца (миокардитами, пороками клапанов, инфарктом миокарда и т.п.).

‡ При полной АВ-блокаде нарушения гемодинамики обусловлены главным образом степенью желудочковой брадикардии и основной сердечной патологией. В результате значительной брадикардии часто отмечается застой венозной крови и снижение сердечного выброса.

‡ Блокада проведения на любом уровне проводящей системы сердца (чаще при полной АВ-блокаде) может осложниться развитием синдрома *Морганьи—Адамса—Стокса*. Патогенетическая основа синдрома: значительное снижение, вплоть до прекращения, эффективной работы сердца. Клинически синдром проявляется внезапной потерей сознания, отсутствием пульса и сердечных тонов. Возможны эпилептиформные судороги. Длится приступ обычно 5—20 с, редко 1—2 мин.

† Коронарный кровоток. Снижается в тех случаях, когда имеется существенное падение системного АД. Последнее обусловливает уменьшение перфузионного давления в венечных артериях сердца и может привести к коронарной недостаточности в результате снижения доставки кислорода и субстратов метаболизма к миокарду.

- Ускорение проведения возбуждения между предсердиями и желудочками или отдельными участками сердца.

† Причины ускорения проведения возбуждения представлены на рис. 22-18.

† Дополнительные (минуя АВ-узел) пути проведения возбуждения рассмотрены в статье «Пучок» и на рис. п-02 приложения «Справочник терминов». В этом случае синусовые импульсы поступают в желудочки по дополнительным пучкам проводящей ткани и по основному — атриовентрикулярному. По дополнительным пучкам возбуждение распространяется быстрее и достигает желудочков раньше того же импульса, проходящего через АВ-узел. Таким образом, импульс, распространяющийся по дополнительному пучку, преждевременно активирует часть желудочков. Остальная часть их возбуждается позднее импульсом, проходящим через АВ-узел. Это и обусловливает развитие тахикардии.

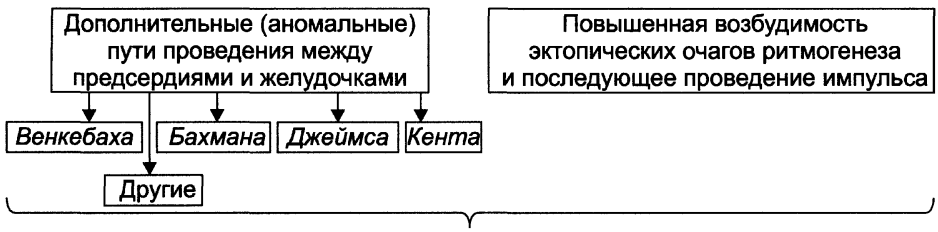


Рис. 22-18. Основные причины ускорения проведения возбуждения в сердце.

† Повышенная возбудимость гетеротопных очагов. Согласно теории повышенной возбудимости, в миокарде желудочков имеются участки, способные к преждевременному (опережающему) возбуждению. Эти участки могут стать очагами гетеротопной ритмической активности под воздействием ряда факторов: импульса возбуждения, распространяющегося по проводящей системе сердца, электрического или механического (например, при растяжении миокарда избытком притекающей крови) раздражения, активации симпатико-адреналовых влияний на сердце.

† Клинические проявления.

‡ Синдром *Вольфа–Паркинсона–Уайта* характеризуется развитием пароксизмальной тахикардии (примерно в 50–80%), мерцания или трепетания (в 20–30%) предсердий и/или желудочков.

‡ Синдром *Клерка–Леви–Кристеско* характеризуется преждевременным возбуждением желудочков, ускорением интервала *P–R/Q* и увеличением ЧСС.

† Расстройства гемодинамики.

‡ Снижение ударного и сердечного выбросов. Обусловлено пониженным наполнением камер сердца кровью в условиях тахикардии, мерцательной аритмии, трепетания предсердий.

‡ Падение АД. Вызвано снижением сердечного выброса и ОПСС.

† Коронарный кровоток, как правило, снижен в большей или меньшей степени. Это чревато развитием коронарной недостаточности.

КОМБИНИРОВАННЫЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА

Комбинированные нарушения ритма обусловлены сочетанием изменений свойств возбудимости, проводимости и автоматизма.

Возбудимость

Возбудимость — свойство клеток воспринимать сигнал и реагировать на него реакцией возбуждения. Возбудимость сердечной мышцы выражается в способ-

ности генерировать ПД. Свойство возбудимости сердца следует отличать от автоматизма, заключающегося в спонтанной генерации импульсов.

- Свойством возбудимости обладают как рабочие (сократительные) кардиомиоциты, так и кардиомиоциты проводящей системы. Возбудимость лежит в основе распространения электрического импульса по сердцу.
- Возбудимость сердца описывается законом «всё или ничего». Это означает, что подпороговые раздражители не инициируют ПД, тогда как раздражители пороговой величины вызывают максимальный по величине и скорости распространения ПД. Увеличение силы раздражения (надпороговые величины) не меняет характеристик ПД.
- Возбудимость кардиомиоцитов изменяется в отдельные периоды сердечного цикла. Во время систолы они не возбуждаются, т.е. рефрактерны к раздражению. Во время диастолы возбудимость сердечных клеток восстанавливается.
- Существуют два коротких интервала сердечного цикла, когда возбудимость миокарда повышена: уязвимый период и период сверхнормальной возбудимости.
  - † Уязвимый период — терминальная часть фазы реполяризации, компонент относительного рефрактерного периода. В уязвимый период величина порогового МП снижена, а возбудимость повышена. В связи с этим даже сравнительно слабые электрические импульсы и другие раздражители могут вызвать возбуждение и аритмию. Этот период совпадает с пиком волны *T* на ЭКГ и соответствует 3-й фазе реполяризации клетки.
  - † Период сверхнормальной возбудимости следует непосредственно после окончания относительного рефрактерного периода, находится в начале диастолы и совпадает с волной *U* на ЭКГ. В этот период ПД могут вызвать даже подпороговые импульсы.

Причины

- Функциональные расстройства нервной системы (неврозы, стресс, ваготония).
- Органические поражения нервной системы (опухоли мозга, травмы черепа, нарушения мозгового кровообращения).
- Поражения миокарда (дистрофии, миокардиты, кардиосклероз, кардиомиопатии, инфаркт миокарда).
- Нарушения электролитного баланса (изменения содержания в крови ионов калия, кальция, магния).
- Влияние токсичных веществ (окись углерода, бактериальные токсины, никотин, алкоголь, промышленные токсичные вещества).
- Интоксикация ЛС (антиаритмические препараты, β-адреномиметики, сердечные гликозиды).
- Гипоксемия (при сердечной недостаточности, «лёгочном сердце»).

Механизмы возникновения

- Аномальный автоматизм. Комбинированные механизмы нарушений сердечного ритма характеризуются наличием эктопического центра, генерирующего собственный ритм, который защищён так называемой блокадой входа.
- Блокада входа — зона нарушенной проводимости, препятствующая подавлению эктопического очага синусовыми импульсами. Таким образом, создаются условия для одновременного сосуществования двух источников активации сердца — нормального (синусового) и работающего в автономном режиме альтернативного (парасистолического). Этот механизм проявляется парасистолией, которую необходимо отличать от экстрасистолии.
- Постдеполяризационная и триггерная активность.
- Повторный вход (*reentry*) и круговое движение импульса.
- Нарушения проводимости.

Виды комбинированных аритмий

Нарушения ритма, обусловленные сочетанием изменений свойств возбудимости, проводимости и автоматизма, подразделяют на несколько групп.

- Экстрасистолия [синусовая, предсердная (наджелудочковая), из предсердно-желудочкового узла (узловая, атриовентрикулярная), желудочковая].
- Пароксизмальная тахикардия (предсердная, из предсердно-желудочкового соединения, желудочковая, трепетание и мерцание предсердий).
- Трепетание и мерцание желудочков.

Дополнительный материал по аритмиям (включая комбинированные) изложен в приложении «Справочник терминов» (статьи «Аритмия сердца», «Блокада сердца», «Брадикардия», «Гиперкалиемия», «Кардиоверсия», «Тахикардия», «Трепетание», «Фибрилляция», «Экстрасистола», «Экстрасистолии», «Электрокардиография», «Электрокардиостимуляция»).

Экстрасистолия

Экстрасистола — наиболее часто регистрируемый вид аритмии — преждевременная деполяризация и, как правило, сокращение сердца или отдельных его камер.

Нередко экстрасистолы регистрируются повторно. Если три экстрасистолы и более следуют одна за другой, говорят об экстрасистолии.

- Разновидности экстрасистолии.
  - † Аллоритмия — сочетание (связь) в определённой последовательности нормальных (своевременных) сокращений с экстрасистолами. Наиболее частые формы: бигеминия — экстрасистола после каждого (одного) очередного сокращения, тригеминия — экстрасистола после двух очередных со-

кращений, квадригеминия — экстрасистола после трёх очередных сокращений.

† Парасистолия — сосуществование двух или более независимых, одновременно функционирующих очагов генерации импульсов, вызывающих сокращение всего сердца или отдельных его частей. Один из очагов определяет основной ритм сердца. Как правило, им является синусно-предсердный узел. Другой очаг — эктопический (парасистолический). Он обычно расположен в желудочках.

Пароксизмальная тахикардия

Пароксизмальная тахикардия — приступообразное и внезапное увеличение частоты импульсации правильного ритма из эктопического очага сердца. О пароксизме тахикардии говорят, когда число эктопических импульсов превышает 3–5, а частота их колеблется обычно от 160 до 220 в минуту (при расположении гетеротопного очага в предсердии) или от 140 до 200 в минуту (при расположении в желудочках).

Характеристика отдельных разновидностей пароксизмальных тахикардий изложена в статье «Тахикардия» (см. приложение «Справочник терминов»).

Трепетание предсердий и желудочков

Трепетание предсердий и желудочков проявляется высокой частотой импульсов возбуждения и, как правило, сокращений сердца правильного ритма (предсердий обычно 220–350 в минуту, желудочков — 150–300 в минуту).

Характеризуется отсутствием диастолической паузы и поверхностными, гемодинамически неэффективными сокращениями миокарда.

При трепетании предсердий, как правило, развивается АВ-блокада. В связи с этим в желудочки проводится только каждый второй–четвёртый предсердный импульс, поскольку функциональные особенности АВ-узла таковы, что он способен проводить обычно не более 200–250 импульсов в минуту.

Фибрилляция (мерцание) предсердий и желудочков

Фибрилляция (мерцание) предсердий и желудочков представляет нерегулярную, беспорядочную электрическую активность предсердий и желудочков, сопровождающуюся прекращением эффективной насосной функции сердца.

Мерцание предсердий развивается при частоте эктопических импульсов более 400–500 в минуту, желудочков — более 300–500 в минуту. При такой частоте возбуждения клетки миокарда не могут ответить синхронным, координированным сокращением, охватывающим весь миокард. Отдельные волокна или микроучастки сердца сокращаются беспорядочно по мере выхода их из рефрактерного периода.

Нарушения в миокарде, предшествующие аритмиям

Развитию пароксизмальной тахикардии, трепетанию и фибрилляции предшествуют нарушения метаболизма в миокарде. Степень и сочетание этих нарушений при различных видах аритмий различны (рис. 22-19).

Рис. 22-19. Основные биохимические нарушения в миокарде, предшествующие пароксизмальной тахикардии, трепетанию и фибрилляции предсердий и/или желудочков.

- Увеличение внеклеточного K^+.

† Причины увеличения концентрации ионов K^+ во внеклеточной жидкости приведены на рис. 22-20.

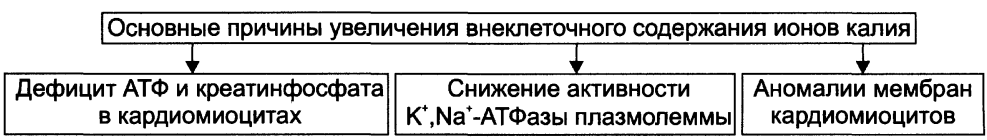


Рис. 22-20. Основные причины увеличения внеклеточного содержания K^+.

Указанные (и многое другие) факторы вызывают аритмогенные изменения в миокарде и различные нарушения ритма сердца.

† Аритмогенные эффекты увеличения содержания K^+ в интерстициальной жидкости представлены на рис. 22-21.

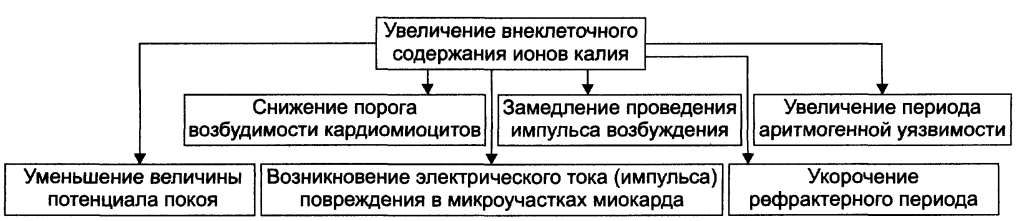


Рис. 22-21. Аритмогенные эффекты увеличения внеклеточного содержания K^+.

† Перечисленные аритмогенные эффекты сопровождаются развитием различных видов аритмий, включая пароксизмы тахикардии и фибрилляцию желудочков. Так, при коронарогенной ишемии миокарда внеклеточное содержание K^+ увеличивается почти в 2 раза уже в течение первых 10 с.

- Снижение pH в клетках миокарда.

  † Основные причины.

    ‡ Активация анаэробного гликолиза. Это приводит к накоплению избытка МК в кардиомиоцитах, а также в интерстициальной жидкости и к развитию ацидоза. Лактат-ацидоз при ишемии миокарда в результате коронарной недостаточности развивается уже в течение нескольких секунд после снижения коронарного кровотока.

    ‡ Торможение процессов аэробного тканевого дыхания. Закономерно наблюдается при коронарной недостаточности в связи с дефицитом кислорода и субстратов обмена веществ.

  † Аритмогенные эффекты избытка ионов H^+ в миокарде весьма сходны с таковыми при увеличении концентрации ионов K^+ в интерстиции (см. выше). Однако выраженность этих эффектов меньше.

- Накопление в кардиомиоцитах избытка цАМФ.

  † Основные причины.

    ‡ Активация аденилатциклазы. Наблюдается при воздействии многих факторов. Ведущими среди них являются катехоламины. Значительное увеличение содержания адреналина и норадреналина в миокарде (например, при острой коронарной недостаточности или стрессе) сопровождается активацией аденилатциклазы и увеличением уровня цАМФ.

    ‡ Подавление активности фосфодиэстераз, разрушающих цАМФ. Наблюдается при ишемии миокарда, миокардитах, кардиомиопатиях.

  † Аритмогенные эффекты избытка цАМФ реализуются вследствие стимуляции под влиянием цАМФ так называемого медленного входящего кальциевого тока. ПД при этом развивается за счёт медленного транспорта Ca^{2+} через мембрану клеток миокарда и характеризуется малой скоростью нарастания деполяризации. Последнее в свою очередь обусловливает замедление проведения возбуждения по сердцу. Высокая концентрация внутриклеточного цАМФ стимулирует медленный кальциевый ток и создаёт тем самым условия для формирования гетеротопных очагов ритмической активности. О важной аритмогенной роли медленного кальциевого ответа, стимулируемого цАМФ, свидетельствует факт уменьшения частоты аритмий при блокаде входа Ca^{2+} в клетку антагонистами кальция верапамилом, нифедипином и др.

- Повышение содержания ВЖК в клетках миокарда.

  † Основные причины: увеличение содержания катехоламинов в миокарде (они обладают выраженной липолитической активностью), ишемия миокарда (характеризуется возрастанием содержания катехоламинов в миокарде и активацией липолиза), повышение захвата ВЖК повреждёнными кардиомиоцитами (обусловлено альтерацией мембран кардиомиоцитов и увеличением их проницаемости, в том числе для ВЖК), активация гидро-

лиза мембранных фосфолипидов (например, под действием катехоламинов и Ca^{2+}).

† Аритмогенные эффекты.

‡ Разобщение процессов окисления и фосфорилирования. Это приводит к потенцированию дефицита АТФ и выходу ионов K^+ в межклеточную жидкость (механизмы развития аритмий под влиянием гиперкалиемии рассмотрены выше).

‡ Подавление ресинтеза АТФ в процессе гликолиза. Вызвано тем, что АТФ гликолитического происхождения используется катионными насосами при формировании МП, а также при развитии ПД. Дефицит АТФ нарушает мембранный электрогенез, что неизбежно приводит к появлению аритмий.

Электрофизиологические механизмы

В качестве ведущих электрофизиологических механизмов развития экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии, трепетания и фибрилляции предсердий и желудочков сердца выделяют циркуляцию импульса возбуждения по замкнутому контуру (возвратного хода возбуждения, циркуляции возбуждения, *reentry*) и аномальный автоматизм (рис. 22-22).

Рис. 22-22. Основные электрофизиологические механизмы аритмии сердца.

• Циркуляция возбуждения по замкнутому контуру.

Циркуляция возбуждения развивается на базе феноменов ретроградного проведения и продольной диссоциации.

† Ретроградное проведение. Замедление или блокада проведения импульса возбуждения в одном направлении (антероградном) сочетается с возможностью проведения его в другом (ретроградном). Такая ситуация складывается обычно в микроучастке на периферии проводящей системы, а также в зонах контактов волокон *Пуркинье* с рабочими кардиомиоцитами.

† Продольная диссоциация проведения импульса. Этот феномен развивается в участках с параллельным ходом волокон проводящей системы

и наличием между ними анастомозов. Условиями его возникновения являются блокада проведения импульса в одном каком-либо волокне и замедленная проводимость в другом. Типичная ситуация развития циркуляции возбуждения на базе феномена продольной диссоциации заключается в следующем: синусовый импульс не может распространяться антероградно по волокну А в связи с наличием в нём блокады проведения. Возбуждение движется по волокну Б. Из него по анастомозам импульс может пройти в дистальный участок волокна А и, распространяясь в ретроградном направлении через блокированный участок, активировать проксимальную часть волокна А. Затем по межклеточным анастомозам возбуждение вновь попадает в волокно Б, находящееся в состоянии покоя. Этот процесс может быть однократным или повторяться многократно, обеспечивая длительную циркуляцию возбуждения.

‡ Описанный феномен характерен для механизма *reentry* в АВ-узле, пучке *Хиса*, его ножках и их разветвлениях.

‡ Если импульс возбуждения циркулирует вокруг крупных анатомических препятствий (например, вокруг зоны ишемии или инфаркта миокарда, рубцовой ткани, по ткани вокруг отверстий полых вен), то говорят о контуре и феномене макроциркуляции (макро-*reentry*); если по волокнам проводящей системы или миоцитам без анатомического препятствия и микромасштаба, то этот контур и феномен обозначают как микроциркуляция (микро-*reentry*).

• Аномальный автоматизм.

† Особенности аномального автоматизма.

‡ Способность аномального автоматизма сохраняться (не угнетаться) при работе водителя ритма с более высокой частотой генерации импульсов возбуждения. Именно поэтому аномальный ритм может «подчинять» ритм нормального пейсмейкера сердца, в том числе в условиях кратковременного замедления ритма нормального пейсмейкера (замещающая активность).

‡ Формирование автоматизма у рабочих кардиомиоцитов, в том числе при частичной их деполяризации.

‡ Сохранение или нарастание аномального автоматизма при высокочастотном электрическом раздражении миокарда (нормальный автоматизм в этих условиях подавляется).

† Виды аномального автоматизма.

‡ Триггерная активность (от англ. *trigger* — спусковой крючок, приводящий в движение) — доминирующая ритмическая активность пейсмейкера, возникающая в результате постдеполяризации. При этом пейсмейкер может располагаться как в синусно-предсердном узле, так и (чаще) вне его.

§ Триггерная активность формируется на основе предшествующего ПД в случае, если МП постдеполяризации достигает порогового диапазона.

§ Триггерная активность развивается во время периода реполяризации (2-я и 3-я фазы ПД) и в завершающей фазе ПД (в 4-й). В соответствии с этим выделяют раннюю и задержанную постдеполяризацию.

‡ Феномен постдеполяризации мембраны.

Описанные выше механизмы (*reentry* и аномального автоматизма) могут лежать в основе формирования одиночного импульса и обусловить возникновение экстрасистолы. При наличии условий для повторного возникновения экстрасистол возможна генерация серии импульсов, приводящих к развитию пароксизмальной тахикардии, трепетания или фибрилляции предсердий и желудочков.

Сердечная недостаточность

Сердечная недостаточность — одна из частых причин утраты трудоспособности, инвалидизации и смерти пациентов, страдающих заболеваниями ССС. Сердечная недостаточность — не нозологическая форма, не болезнь. Это синдром, развивающийся при многих болезнях, в том числе поражающих органы и ткани, не относящиеся к ССС.

Сердечная недостаточность — типовая форма патологии, при которой сердце не обеспечивает потребности органов и тканей в адекватном (их функции и уровню пластических процессов в них) кровоснабжении. Проявляется меньшей (в сравнении с потребной) величиной сердечного выброса, а также циркуляторной гипоксией.

Сущность сердечной недостаточности заключается в том, что сердце (при данном ОПСС) не может переместить в артериальное русло всю кровь, притекающую к нему по венам.

Причины сердечной недостаточности

Две основных группы причин приводят к развитию сердечной недостаточности: оказывающие непосредственное повреждающее действие на сердце и обусловливающие функциональную перегрузку сердца.

Повреждение сердца

Факторы, непосредственно повреждающие сердце, могут иметь физическую, химическую и биологическую природу.

- Физические факторы: сдавление сердца (экссудатом, кровью, эмфизематозными лёгкими, опухолью), воздействие электрического тока (при электротравме, проведении дефибрилляции сердца), механическая травма (при ушибах грудной клетки, проникающих ранениях, хирургических манипуляциях).

- Химические факторы: нелекарственные химические соединения (например, разобщители окислительного фосфорилирования, соли кальция и тяжёлых металлов, ингибиторы ферментов, гидроперекиси липидов), ЛС в неадекватной дозировке (например, антагонисты кальция, сердечные гликозиды, адреноблокаторы), дефицит кислорода, недостаток химических соединений, необходимых для обмена веществ (например, соли различных металлов).
- Биологические факторы.
  - † Высокие уровни БАВ (например, катехоламинов, T_4).
  - † Дефицит или отсутствие БАВ, необходимых для метаболизма (например, ферментов, витаминов и др.).
  - † Длительная ишемия или инфаркт миокарда. Вызывает прекращение сокращений миокарда в зоне повреждения. Это сопровождается функциональной перегрузкой миокарда вне зоны ишемии или инфаркта.
  - † Кардиомиопатии — поражения миокарда, преимущественно невоспалительной природы. Характеризуются существенными структурно-функциональными изменениями в сердце.

Перегрузка сердца

Причины перегрузки сердца подразделяют на две подгруппы: увеличивающие преднагрузку или увеличивающие посленагрузку (рис. 22-23).

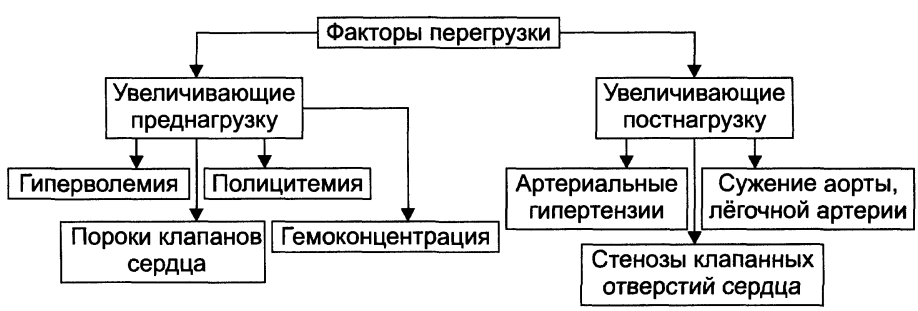


Рис. 22-23. Основные факторы перегрузки сердца.

- **Преднагрузка**. Увеличение преднагрузки (объём крови, притекающей к сердцу и увеличивающей давление наполнения желудочков) наблюдается при гиперволемии, полицитемии, гемоконцентрации, клапанных пороках (сопровождаются увеличением остаточного объёма крови в желудочках).
- **Посленагрузка**. Увеличение постнагрузки (сопротивление изгнанию крови из желудочков в аорту и лёгочную артерию, основным фактором постнагрузки является ОПСС) происходит при артериальных гипертензиях любого генеза, стенозах клапанных отверстий сердца, сужении крупных артериальных стволов (аорты, лёгочной артерии).

Виды сердечной недостаточности

Классификация видов сердечной недостаточности основана на критериях происхождения (миокардиальная и перегрузочная), скорости развития (острая и хроническая), преимущественного поражения отдела сердца (левожелудочковая и правожелудочковая), преимущественной недостаточности фазы сердечного цикла (систолическая и диастолическая) и первичности поражения (кардиогенная и некардиогенная). Выделенные на основе этих критериев виды сердечной недостаточности перечислены на рис. 22-24.

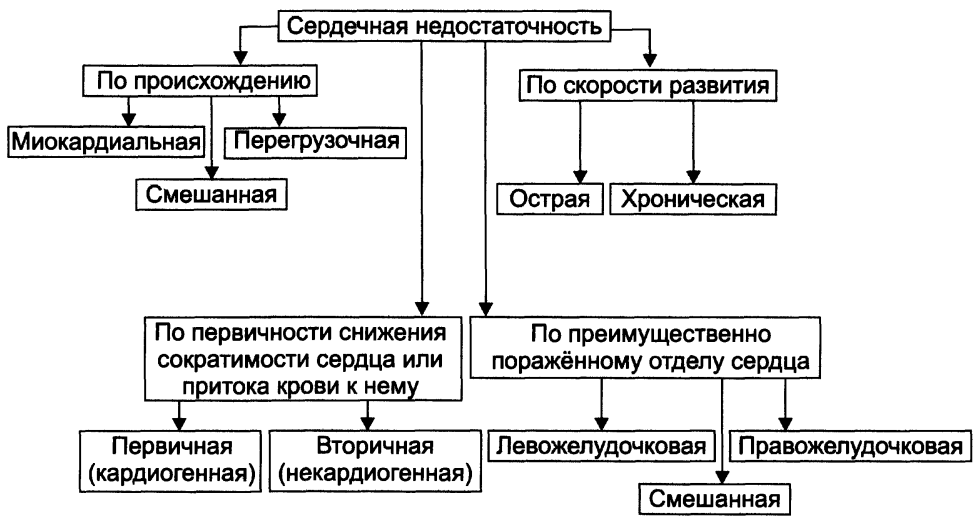


Рис. 22-24. Виды сердечной недостаточности.

По происхождению

По этому критерию выделены миокардиальная, перегрузочная и смешанные формы сердечной недостаточности.

- Миокардиальная форма развивается преимущественно в результате непосредственного повреждения миокарда.
- Перегрузочная форма сердечной недостаточности возникает преимущественно в результате перегрузки сердца (увеличения пред- или постнагрузки).
- Смешанная форма сердечной недостаточности — результат сочетания прямого повреждения миокарда и его перегрузки.

По скорости развития

По быстроте развития симптомов сердечной недостаточности выделены острая и хроническая формы.

- Острая (развивается за несколько минут и часов). Является результатом инфаркта миокарда, острой недостаточности митрального и аортального клапанов, разрыва стенок левого желудочка.

- Хроническая (формируется постепенно, в течение недель, месяцев, годами). Является следствием артериальной гипертензии, хронической дыхательной недостаточности, длительной анемии, пороков сердца. Течение хронической сердечной недостаточности может осложнять острая сердечная недостаточность.

По первичности механизма развития

По снижению сократительной функции миокарда или уменьшению притока венозной крови к сердцу выделены первичная (кардиогенная) и вторичная (некардиогенная) формы сердечной недостаточности.

- Первичная (кардиогенная). Развивается в результате преимущественного снижения сократительной функции сердца при близкой к нормальной величине притока венозной крови к нему. Наиболее часто наблюдается при ИБС (может сопровождаться инфарктом миокарда, кардиосклерозом, дистрофией миокарда), миокардитах (например, при воспалительных поражениях мышцы сердца или выраженных и длительных эндотоксинемиях), кардиомиопатиях.
- Вторичная (некардиогенная). Возникает вследствие первичного преимущественного уменьшения венозного притока к сердцу при близкой к нормальной величине сократительной функции миокарда. Наиболее часто встречается при острой массивной кровопотере, нарушении диастолического расслабления сердца и заполнения его камер кровью (например, при сдавлении сердца жидкостью, накапливающейся в полости перикарда кровью, экссудатом), эпизодах пароксизмальной тахикардии (что приводит к снижению сердечного выброса и возврату венозной крови к сердцу), коллапсе (например, вазодилатационном или гиповолемическом).

По преимущественно поражённому отделу сердца

В зависимости от преимущественного поражения левого или правого отдела сердца различают левожелудочковую и правожелудочковую сердечную недостаточность.

- Левожелудочковая сердечная недостаточность. Может быть вызвана перегрузкой левого желудочка (например, при стенозе устья аорты) или снижением его сократительной функции (например, при инфаркте миокарда), т.е. состояниями, приводящими к уменьшению выброса крови в большой круг кровообращения, перерастяжению левого предсердия и застою крови в малом круге кровообращения.
- Правожелудочковая сердечная недостаточность. Возникает при механической перегрузке правого желудочка (например, при сужении отверстия клапана лёгочной артерии) или высоком давлении в лёгочной артерии (при лёгочной гипертензии), т.е. состояниях, сопровождающихся уменьшением выбро-

са крови в малый круг кровообращения, перерастяжением правого предсердия и застоем крови в большом круге кровообращения.

- Тотальная. При этой форме выражена и левожелудочковая, и правожелудочковая сердечная недостаточность.

По преимущественной недостаточности фазы сердечного цикла

В зависимости от вида нарушения функций миокарда левого желудочка (снижение силы и скорости его сокращения или нарушение скорости расслабления) левожелудочковую сердечную недостаточность подразделяют на систолическую и диастолическую.

- Диастолическая сердечная недостаточность — нарушение расслабления и наполнения левого желудочка. Обусловлена его гипертрофией, фиброзом или инфильтрацией и приводит к увеличению конечного диастолического давления и развитию сердечной недостаточности.
- Систолическая сердечная недостаточность (хроническая) осложняет течение ряда заболеваний. При ней нарушается насосная (нагнетающая) функция сердца, что приводит к уменьшению сердечного выброса.

Общие механизмы развития сердечной недостаточности

Миокардиальная форма сердечной недостаточности характеризуется снижением развиваемого сердцем напряжения. Это проявляется падением силы и скорости его сокращения и расслабления.

Перегрузочная форма сердечной недостаточности формируется на фоне более или менее длительного периода его гиперфункции. Последнее в конечном счёте приводит к снижению силы и скорости сокращения и расслабления сердца.

В обоих случаях (и при перегрузке, и при повреждении сердца) снижение его сократительной функции сопровождается включением экстра- и интракардиальных механизмов компенсации этого сдвига. Все они, несмотря на известное своеобразие, в условиях целостного организма взаимосвязаны таким образом, что активация одного из них существенно влияет на реализацию другого.

МЕХАНИЗМЫ ЭКСТРЕННОЙ КОМПЕНСАЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Механизмы экстренной компенсации сниженной сократительной функции сердца приведены на рис. 22-25.

- Повышение сократимости миокарда при его растяжении притекающей кровью (механизм *Франка-Старлинга*). Обеспечивает увеличение развиваемого миокардом напряжения и скорости сокращения и расслабления.

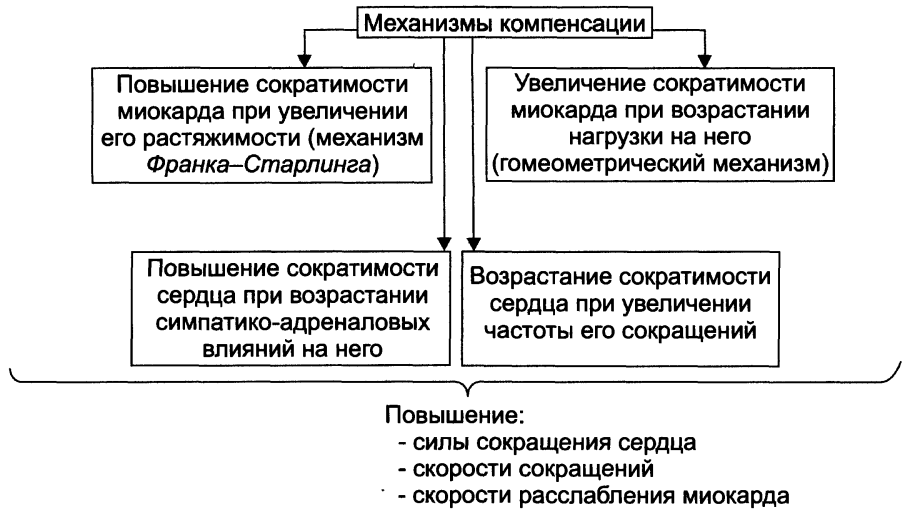


Рис. 22-25. Экстренные механизмы компенсации сниженной сократительной функции сердца.

† Увеличение напряжения, развиваемого сердцем, осуществляется в ответ на нарастающее растяжение миокарда. В связи с этим механизм *Франка–Старлинга* называют гетерометрическим, т.е. связанным с возрастанием длины мышечного волокна.

† Увеличение скорости сокращения и расслабления кардиомиоцитов развивается в связи с более быстрым выбросом Ca^{2+} из кальциевых депо (саркоплазматическая сеть) и последующим ускоренным закачиванием Ca^{2+} (Ca^{2+}-АТФазы) в цистерны саркоплазматической сети.

- Увеличение силы сокращений миокарда в ответ на повышенную нагрузку. Происходит при неизменной длине миоцитов. Такой механизм называют гомеометрическим, поскольку он реализуется без значительного изменения длины мышечных волокон.
- Возрастание сократимости сердца при увеличении ЧСС.
- Повышение сократимости сердца в результате возрастания симпатико-адреналовых влияний. Характеризуется увеличением частоты и силы сокращений.

† Симпатическая иннервация миокарда осуществляется окончаниями аксонов адренергических нейронов шейного верхнего, шейного среднего и звёздчатого (шейно-грудного) ганглиев.

† Активация симпатических нервов вызывает положительный инотропный эффект. Увеличивается частота спонтанной деполяризации мембран водителей ритма, облегчается проведение импульса в волокнах *Пуркинье*, увеличиваются частота и сила сокращения типичных кардиомиоцитов.

† Действие катехоламинов на кардиомиоциты через β_1-адренорецепторы обусловлено рядом последующих событий: стимуляция β-адренорецептора

адреномиметиком (например, норадреналином) → через G-белок активируется аденилатциклаза с образованием цАМФ → активация цАМФ-зависимой протеинкиназы → фосфорилирование белка р27 сарколеммы → в саркоплазму увеличивается вход кальция через открытые потенциалозависимые Ca^{2+}-каналы → усиливается кальций-индуцированная мобилизация Ca^{2+} в цитозоль через активированные рецепторы рианодина → в саркоплазме значительно повышается концентрация Ca^{2+} → связывание Ca^{2+} с тропонином С снимает ингибирующее действие тропомиозина на взаимодействие актина с миозином → образуется большее количество актомиозиновых связей → увеличивается сила сокращения.

Компенсаторная гиперфункция сердца

Функционирование названных выше механизмов обеспечивает экстренную компенсацию сократительной функции перегруженного или повреждённого миокарда. Это сопровождается значительным и более или менее длительным увеличением интенсивности функционирования сердца — его компенсаторной гиперфункцией.

Компенсаторная гипертрофия сердца

Гиперфункция миокарда обусловливает экспрессию отдельных генов кардиомиоцитов. Она проявляется увеличением интенсивности синтеза нуклеиновых кислот и белков. Ускорение синтеза нуклеиновых кислот и белков миокарда приводит к нарастанию его массы — гипертрофии. Биологическое значение компенсаторной гипертрофии сердца заключается в том, что увеличенная функция органа выполняется его возросшей массой.

МЕХАНИЗМЫ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ГИПЕРТРОФИРОВАННОГО СЕРДЦА

Потенциальные возможности гипертрофированного миокарда увеличивать силу и скорость сокращения не беспредельны. Если на сердце продолжает действовать повышенная нагрузка или оно дополнительно повреждается, сила и скорость его сокращений падают, а их энергетическая «стоимость» возрастает: развивается декомпенсация гипертрофированного сердца.

Механизмы декомпенсации гипертрофированного сердца перечислены на рис. 22-26.

В основе декомпенсации длительно гипертрофированного миокарда лежит нарушение сбалансированности роста различных его структур. Эти сдвиги — наряду с другими (см. рис 22-26) — в конечном счёте обусловливают уменьшение силы сердечных сокращений и скорости контрактильного процесса, т.е. развитие сердечной недостаточности.

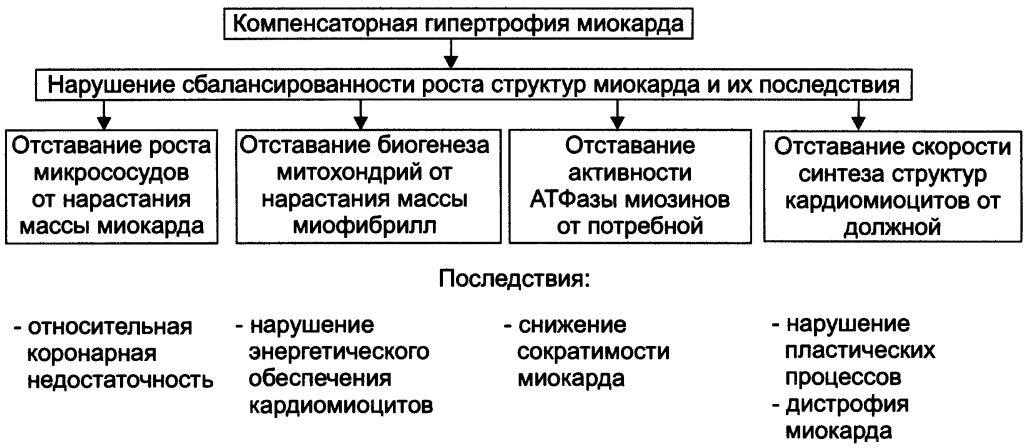


Рис. 22-26. Основные механизмы декомпенсации гипертрофированного сердца.

Клеточно-молекулярные механизмы сердечной недостаточности

Снижение сократительной функции сердца является итогом развития сердечной недостаточности самой разной этиологии. Несмотря на различие причин и известное своеобразие начальных звеньев патогенеза сердечной недостаточности, её механизмы на клеточном и молекулярном уровне едины. Главные из этих механизмов приведены на рис. 22-27.

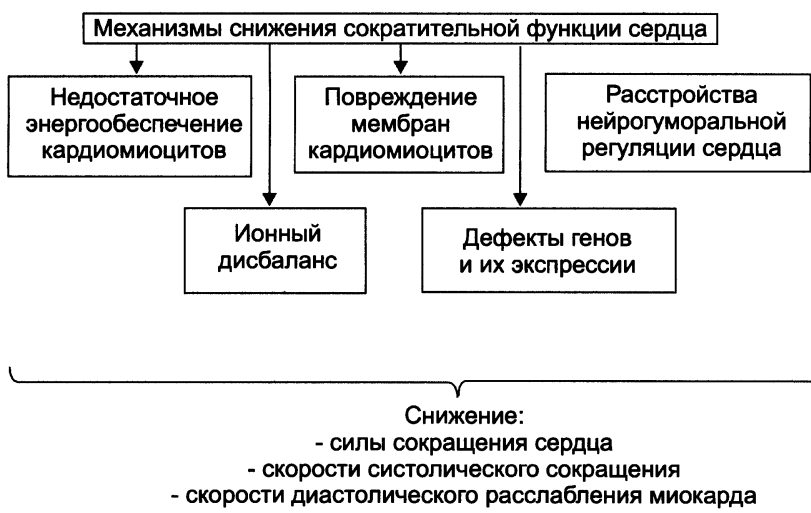


Рис. 22-27. Основные механизмы снижения сократительной функции миокарда при сердечной недостаточности.

- **Недостаточность энергетического обеспечения клеток миокарда**

Расстройство энергоснабжения основных процессов, происходящих в клетках миокарда (прежде всего его сокращения и расслабления), развивается вследствие нарушения ресинтеза макроэргов, транспорта их энер-

гии к эффекторным структурам кардиомиоцитов, утилизации ими энергии макроэргических фосфатных соединений. Эти звенья патогенеза в общем виде рассмотрены в главе 4 «Патология клетки» (раздел «Общие механизмы повреждения», подраздел «Расстройства энергетического обеспечения клетки»).

Нарушение обеспечения кардиомиоцитов энергией на этапах её продукции, транспорта и утилизации может быть как стартовым механизмом снижения сократительной функции сердца, так и существенным фактором нарастания её депрессии.

- **Повреждение мембран и ферментов кардиомиоцитов**

Повреждение клеточных мембран и ферментов рассмотрено в главе 4 «Патология клетки» (раздел «Общие механизмы повреждения», подраздел «Повреждение мембран и ферментов»).

Альтерация мембран и ферментов клеток миокарда — главное, а нередко и инициальное звено патогенеза сердечной недостаточности. Изменение физико-химических свойств и конформации молекул белка (структурных и ферментов), липидов, фосфолипидов и ЛП сопровождается значительным обратимым, а часто — необратимым повреждением структуры и функции мембран и ферментов, в том числе митохондрий, саркоплазматического ретикулума, миофибрилл, плазматической мембраны, обеспечивающих реализацию сократительной и ритмической функций сердца.

- **Ионный дисбаланс**

Нарушение содержания и соотношения между отдельными ионами внутри и вне клеток рассмотрены в главе 4 «Патология клетки» (раздел «Общие механизмы повреждения», подраздел «Дисбаланс ионов и воды в клетке»). Ниже приведены специфичные для развития сердечной недостаточности особенности ионного дисбаланса.

Ионный дисбаланс при сердечной недостаточности проявляется нарушением соотношения между отдельными ионами в разных секторах кардиомиоцитов: в органеллах (митохондриях, саркоплазматическом ретикулуме, миофибриллах), в цитозоле, по разные стороны плазматической мембраны кардиомиоцитов. В наибольшей степени это относится к ионам: K^+, Na^+, Ca^{2+}. Именно эти катионы в основном определяют реализацию таких процессов, как возбуждение, электромеханическое сопряжение, сокращение и расслабление миокарда.

- **Нарушения в генетической программе кардиомиоцитов**

Нарушения в генетической программе клеток и/или механизмов её реализации рассмотрены в главе 4 «Патология клетки» (раздел «Общие механизмы повреждения», подраздел «Генетические нарушения»).

При сердечной недостаточности происходит активация генов, контролирующих процессы обновления субклеточных структур кардиомиоцитов, а также роста сосудов микроциркуляторного русла и нервных волокон. В частности, при

ишемическом и стрессорном повреждении сердца подавлена экспрессия мРНК для Ca^{2+}-зависимой АТФазы саркоплазматической сети. Это и потенцирует ингибирование процессов захвата и выброса Ca^{2+} ретикулумом миоцитов. В условиях ишемии и инфаркта миокарда, хронического эмоционально-болевого стресса подавлен также процесс трансляции генетической информации. Это сопровождается нарушением синтеза различных белков клеток миокарда.

- **Расстройства нейрогуморальной регуляции сердца**

Общая характеристика нарушений регуляции клеточных функций приведена в главе 4 «Патология клетки» (раздел «Общие механизмы повреждения», подраздел «Расстройства регуляции внутриклеточных процессов»). Ниже рассмотрены важные для развития сердечной недостаточности изменения симпатической и парасимпатической регуляции сердца.

† Изменение механизмов симпатической регуляции.

‡ Уменьшение содержания нейромедиатора симпатической нервной системы — норадреналина в ткани сердца.

Причины. Снижение синтеза норадреналина в нейронах симпатической нервной системы (в норме в них образуется около 80% медиатора, содержащегося в миокарде). Является результатом подавления активности фермента тирозингидроксилазы и торможения захвата норадреналина нервными окончаниями.

‡ Снижение адренореактивных свойств сердца, т.е. выраженности ино-, хроно-, дромо- и батмотропных эффектов норадреналина и адреналина.

† Изменение механизмов парасимпатической регуляции.

‡ Ацетилхолин через м-холинорецепторы вызывает уменьшение частоты сердечных сокращений, ингибируя образование цАМФ и активируя образование цГМФ который, в свою очередь, активирует цГМФ-зависимую киназу, подавляющую активность потенциалозависимых Ca^{2+}-каналов.

‡ Изменение механизмов парасимпатической регуляции при сердечной недостаточности выражено значительно меньше, чем симпатической. Это является результатом более высокой резистентности парасимпатических механизмов к различным повреждающим факторам.

Последствия нарушенных симпатических и парасимпатических влияний на миокард состоят в снижении степени управляемости и надёжности регуляции сердца. Это приводит к падению темпа и величины мобилизации сократительной функции сердца, особенно в чрезвычайных условиях.

Проявления сердечной недостаточности

Основные нарушения функции сердца и гемодинамики приведены на рис. 22-28.

Депрессия силы и скорости сокращения, а также расслабления миокарда при сердечной недостаточности проявляется отклонениями от нормы

Рис. 22-28. Основные нарушения функции сердца и центральной гемодинамики при сердечной недостаточности.

показателей функции сердца, центральной и органотканевой гемодинамики.

- Уменьшение ударного и минутного выброса сердца. Развивается в результате депрессии сократительной функции миокарда.

  † В подавляющем большинстве случаев сердечный выброс ниже нормального (как правило, менее 3 л/мин).

  † При некоторых состояниях сердечный выброс, предшествующий развитию сердечной недостаточности, бывает выше нормального. Это наблюдается, например, у пациентов с тиреотоксикозом, хроническими анемиями, артериовенозными шунтами, после вливания избытка жидкости в сосудистое русло. При развитии у этих пациентов сердечной недостаточности величина сердечного выброса остаётся выше нормального диапазона (например, более 7–8 л/мин). Однако и в этих условиях отмечается недостаточность кровоснабжения органов и тканей, поскольку сердечный выброс остается ниже потребной величины. Подобные состояния известны как сердечная недостаточность с высоким выбросом крови.

- Увеличение остаточного систолического объёма крови в полостях желудочков сердца. Является следствием так называемой неполной систолы.

  Неполное опорожнение желудочков сердца представляет собой результат избыточного притока крови к нему (например, при клапанной недостаточности), чрезмерно повышенного ОПСС (например, при артериальных гипертензиях, стенозе аорты), прямого повреждения миокарда.

- Повышение конечного диастолического давления в желудочках сердца. Обусловлено увеличением количества крови, скапливающейся в их полости, нарушением расслабления миокарда, дилатацией полостей сердца вследствие увеличения в них объёма крови и растяжения миокарда.

- Повышение давления крови в тех венозных сосудах и сердечных полостях, откуда кровь поступает в преимущественно поражённые отделы сердца. Так, при левожелудочковой сердечной недостаточности повышается давление в левом предсердии, малом круге кровообращения и правом желудочке. При правожелудочковой сердечной недостаточности давление увеличивается в правом предсердии и в венах большого круга кровообращения.

- Снижение скорости систолического сокращения и диастолического расслабления миокарда. Проявляется главным образом увеличением длительности периода изометрического напряжения и систолы сердца в целом.

Клинические формы сердечной недостаточности

ОСТРАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Острая сердечная недостаточность — внезапное нарушение насосной функции сердца, приводящее к невозможности обеспечения адекватного кровообращения, несмотря на включение компенсаторных механизмов.

Этиология

Острая сердечная недостаточность чаще развивается вследствие заболеваний, приводящих к быстрому и значительному снижению сердечного выброса (наиболее часто при инфаркте миокарда). Однако возможна острая сердечная недостаточность и при высоком сердечном выбросе. Основные причины острой сердечной недостаточности перечислены в табл. 22-1.

Таблица 22-1. Основные причины острой сердечной недостаточности

С низким сердечным выбросом
Инфаркт миокарда — большой объём повреждённого миокарда, разрыв стенок сердца, острая недостаточность митрального клапана
Декомпенсация хронической сердечной недостаточности — неадекватное лечение, аритмии, тяжёлое сопутствующее заболевание
Аритмии (наджелудочковые и желудочковые тахикардии, брадикардии, экстрасистолии, блокады проведения возбуждения)
Препятствие на пути тока крови — стенозы устья аорты и митрального отверстия, гипертрофическая кардиомиопатия, опухоли, тромбы
Недостаточность митрального или аортального клапана
Миокардиты
Массивная тромбоэмболия лёгочной артерии
«Лёгочное сердце»
Артериальная гипертензия
Тампонада сердца
Травма сердца
С относительно высоким сердечным выбросом
Анемия
Тиреотоксикоз
Острый гломерулонефрит с артериальной гипертензией
Артериовенозное шунтирование

Острая сердечная недостаточность имеет три клинических проявления: сердечная астма, отёк лёгких и кардиогенный шок. В каждом конкретном случае рекомендуется указывать форму острой сердечной недостаточности (сердечная астма, кардиогенный шок или отёк лёгких), а не общий термин «острая сердечная недостаточность».

СЕРДЕЧНАЯ АСТМА

Удушье (сердечная астма, пароксизмальная ночная одышка) возникает при левожелудочковой сердечной недостаточности в результате застоя крови в малом круге кровообращения при положении больного лёжа как проявление интерстициального отёка лёгких и резкого увеличения давления крови в сосудах малого круга кровообращения.

ОТЁК ЛЁГКИХ

Отёк лёгких подразделяют на интерстициальный (наблюдается при сердечной астме) и альвеолярный, которые нужно рассматривать как две стадии одного процесса.

- Интерстициальный отёк лёгких — отёк паренхимы лёгких без выхода транссудата в просвет альвеол. Клинически проявляется одышкой и кашлем без мокроты. При прогрессировании процесса возникает альвеолярный отёк.
- Альвеолярный отёк лёгких характеризуется пропотеванием плазмы в просвет альвеол. У больных появляется кашель с отделением пенистой мокроты, удушье, в лёгких выслушиваются вначале сухие, а затем влажные хрипы.

Отёк лёгких развивается при увеличении давления заклинивания лёгочных капилляров более 25 мм рт.ст.

Патогенез

- Основные звенья патогенеза интерстициального отёка лёгких: увеличение давления в просвете лёгочных капилляров, усиление лимфотока, увеличение объёма внесосудистой жидкости, увеличение сопротивления мелких бронхов, уменьшение растяжимости лёгочной ткани.
- Длительное увеличение внутрисосудистого давления приводит к нарушению целостности альвеолярно-капиллярной мембраны и выходу в полость альвеол жидкости, макромолекул и эритроцитов. В последующем возникают гипоксия, гиперкапния и ацидоз, приводящие к остановке дыхания.

Лечение и прогноз

При отёке лёгких необходимы экстренные мероприятия, так как смертность при нём составляет 15–20%.

КАРДИОГЕННЫЙ ШОК

Кардиогенный шок развивается в результате внезапного снижения сердечного выброса. Как правило, он возникает при обширном инфаркте миокарда на фоне множественного поражения венечных артерий. Подробно кардиогенный шок описан в статье «Шок кардиогенный» приложения «Справочник терминов».

ХРОНИЧЕСКАЯ СИСТОЛИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Хроническая систолическая сердечная недостаточность — клинический синдром, осложняющий течение ряда заболеваний. Характеризуется наличием одышки вначале при физической нагрузке, а затем и в покое, быстрой утомляемостью, периферическими отёками и объективными признаками нарушения функций сердца в покое (например, аускультативными или эхокардиографическими).

Этиология и патогенез

Основные причины, приводящие к развитию хронической систолической сердечной недостаточности, приведены в табл. 22-2.

Таблица 22-2. Основные причины хронической систолической сердечной недостаточности.

С НИЗКИМ СЕРДЕЧНЫМ ВЫБРОСОМ
Поражение миокарда
ИБС (постинфарктный кардиосклероз, хроническая миокардиальная ишемия), кардиомиопатии, миокардиты, токсические воздействия (например, алкоголь, доксорубицин), инфильтративные заболевания (саркоидоз, амилоидоз), эндокринные заболевания, нарушения питания (дефицит витамина B_1)
Перегрузка миокарда
Артериальная гипертензия, пороки сердца
Аритмии
Наджелудочковые и желудочковые тахикардии, фибрилляция предсердий
С ОТНОСИТЕЛЬНО ВЫСОКИМ СЕРДЕЧНЫМ ВЫБРОСОМ
Анемия, тиреотоксикоз, артериовенозное шунтирование

Под влиянием перечисленных причин нарушается насосная функция сердца. Это приводит к уменьшению сердечного выброса. В результате развивается гипоперфузия органов и тканей. Наибольшее значение имеет снижение перфузии сердца, почек, периферических мышц. Уменьшение кровоснабжения сердца и развитие его недостаточности ведут к активации симпатико-адреналовой системы и учащению ритма сердца. Уменьшение перфузии почек обусловливает стимуляцию ренин-ангиотензиновой систе-

мы. Увеличивается выработка ренина, что инициирует избыточную продукцию ангиотензина II. Последний вызывает вазоконстрикцию, задержку воды (отёки, увеличение ОЦК) и последующее увеличение преднагрузки на сердце. Снижение перфузии периферических мышц (и как следствие — развитие гипоксии) обусловливает накопление в них недоокисленных продуктов метаболизма и как результат — выраженную утомляемость. Схема патогенеза хронической систолической сердечной недостаточности приведена на рис. 22-29.

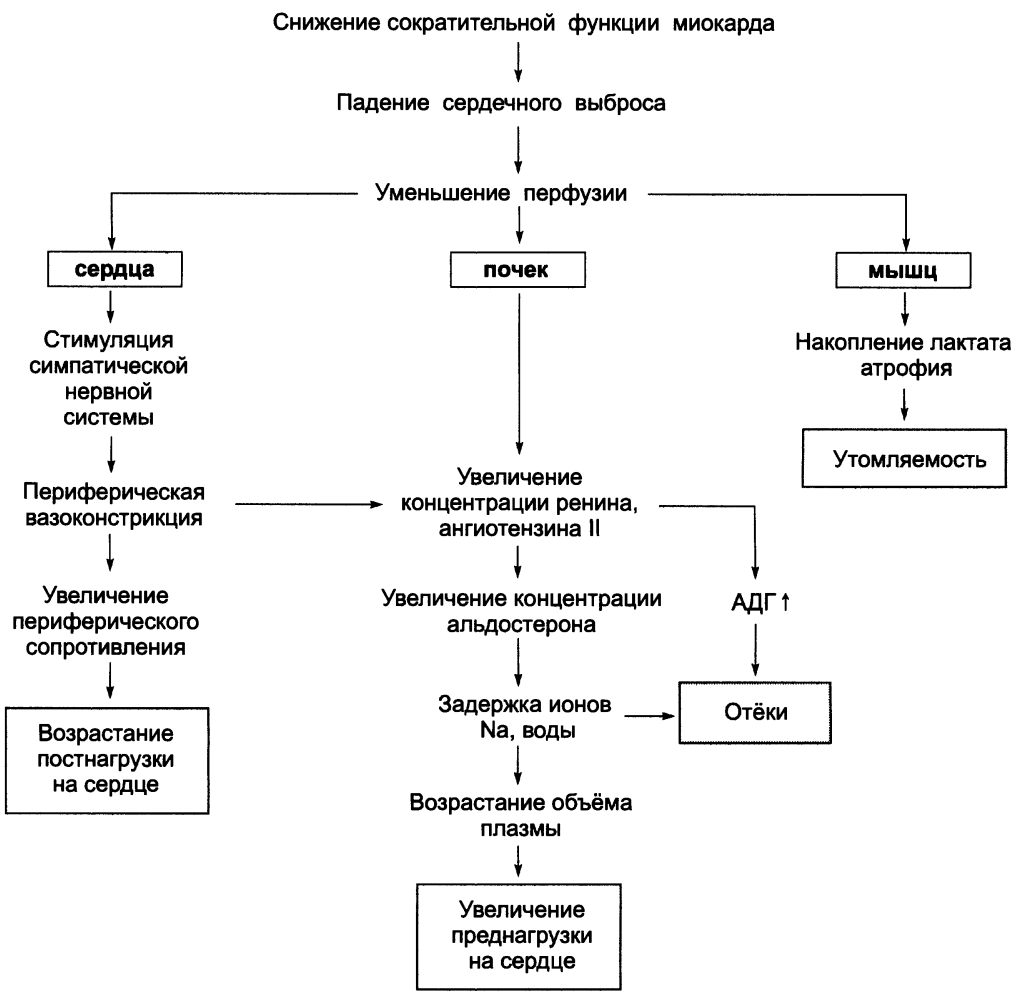


Рис. 22-29. Патогенез хронической систолической сердечной недостаточности.

Классификация

По классификации XII Всесоюзного съезда терапевтов выделяют три стадии хронической сердечной недостаточности (табл. 22-3).

Таблица 22-3. Классификация хронической сердечной недостаточности

Стадия I (начальная) — скрытая сердечная недостаточность, проявляющаяся только при физической нагрузке (одышкой, тахикардией, быстрой утомляемостью)
Стадия II (выраженная) — длительная недостаточность кровообращения, нарушения гемодинамики (застой в большом и малом круге кровообращения), нарушения функций органов и обмена веществ выражены и в покое
Период А — начало длительной стадии, характеризуется слабовыраженными нарушениями гемодинамики, нарушениями функций сердца или только их части
Период Б — конец длительной стадии, характеризуется глубокими нарушениями гемодинамики, в процесс вовлекается вся сердечно-сосудистая система
Стадия III (конечная, дистрофическая) — тяжёлые нарушения гемодинамики, стойкие изменения обмена веществ и функций всех органов, необратимые изменения структуры тканей и органов

Проявления

Клинические проявления сердечной недостаточности существенно зависят от её стадии.

Стадия I. Признаки (быстрая утомляемость, одышка и сердцебиение) появляются при обычной физической нагрузке, в покое проявлений сердечной недостаточности нет.

Стадия IIA. Слабовыраженные нарушения гемодинамики. Клинические проявления зависят от преимущественно поражённых отделов сердца (правых или левых).

- Левожелудочковая недостаточность характеризуется застоем в малом круге кровообращения. Проявляется одышкой при умеренной физической нагрузке, приступами пароксизмальной ночной одышки, быстрой утомляемостью.
- Правожелудочковая недостаточность характеризуется формированием застойных явлений в большом круге кровообращения. Пациентов беспокоят боль и тяжесть в правом подреберье, уменьшение диуреза. Характерно увеличение печени. Отличительной особенностью сердечной недостаточности стадии IIA считают полное компенсирование состояния на фоне лечения, т.е. обратимость сердечной недостаточности в результате адекватной терапии.

Стадия IIБ. Развиваются глубокие нарушения гемодинамики. В процесс вовлечена вся система кровообращения. Одышка возникает при малейшей физической нагрузке. Больных беспокоят чувство тяжести в правой подрёберной области, общая слабость, нарушение сна. Характерны ортопноэ, отёки, асцит (вследствие увеличения давления в печёночных венах усиливается транссудация и жидкость в избытке накапливается в брюшной полости), гидроторакс, гидроперикард.

Стадия III. Конечная (дистрофическая) стадия с глубокими необратимыми нарушениями обмена веществ. Как правило, состояние больных в этой ста-

дии тяжёлое. Одышка выражена даже в покое. Характерны массивные отёки, скопление жидкости в полостях тела (асцит, гидроторакс, гидроперикард, отёк половых органов). На этой стадии возникает кахексия, обусловленная следующими причинами.

- Увеличение секреции фактора некроза опухоли.
- Усиление метаболизма вследствие увеличения работы дыхательных мышц, повышения потребности гипертрофированного сердца в кислороде.
- Снижение аппетита, тошнота, рвота центрального генеза, а также вследствие интоксикации гликозидами, застоя в брюшной полости.
- Ухудшение всасывания в кишечнике из-за застоя в системе воротной вены.

Лечение

При лечении хронической сердечной недостаточности необходимо в первую очередь оценить возможность воздействия на её причину (см. табл. 22-3). В ряде случаев эффективное этиотропное воздействие (например, хирургическая коррекция порока сердца, реваскуляризация миокарда при ИБС) может значительно уменьшить выраженность проявлений хронической сердечной недостаточности.

В лечении хронической сердечной недостаточности выделяют немедикаментозные и лекарственные методы терапии. Следует отметить, что оба вида лечения должны дополнять друг друга.

- **Немедикаментозное лечение**. Включает ограничение употребления поваренной соли до 5–6 г/сут, жидкости до 1–1,5 л/сут и оптимизацию физической активности. Умеренная физическая активность возможна (ходьба как минимум по 20–30 мин 3–5 раз в неделю). Полный физический покой следует соблюдать при ухудшении состояния (в покое уменьшается ЧСС и работа сердца).
- **Лекарственное лечение**

  Конечная цель лечения хронической сердечной недостаточности — повышение качества жизни и увеличение её продолжительности. Для достижения этой цели стимулируют сократительную функцию миокарда, уменьшают ОЦК (снижение преднагрузки), снижают ОПСС (уменьшение постнагрузки), устраняют чрезмерное влияние на сердце симпатической нервной системы, предотвращают или устраняют расстройства системы гемостаза (профилактика тромботического синдрома и ДВС), устраняют нарушения ритма сердца.

  Из ЛС в лечении хронической сердечной недостаточности (в зависимости от клинических проявлений заболевания) применяют диуретики, ингибиторы АПФ, сердечные гликозиды, другие кардиотонические средства, вазодилататоры, β-адреноблокаторы, антикоагулянты, антиаритмические средства.

- **Хирургические методы лечения**. При развитии хронической сердечной недостаточности на фоне ИБС решают вопрос о своевременной реваскуляризации миокарда. При наличии сердечной недостаточности на фоне брадиаритмии показана электрокардиостимуляция. Частые пароксизмы желудочковой тахикардии считают показанием для имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Крайняя мера в лечении рефрактерной сердечной недостаточности — пересадка сердца. Пятилетняя выживаемость при своевременно проведённой пересадке сердца составляет 70%.

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Диастолическая сердечная недостаточность характеризуется нарушением расслабления и наполнения левого желудочка. Обусловлена гипертрофией миокарда, его фиброзом или инфильтрацией. Приводит к увеличению конечного диастолического давления в левом желудочке и развитию сердечной недостаточности.

Этиология и патогенез

К возникновению диастолической сердечной недостаточности приводят ИБС (с инфарктом миокарда или без него), гипертрофическая кардиомиопатия, амилоидоз сердца, артериальная гипертензия, клапанные пороки сердца, сахарный диабет, констриктивный перикардит.

В результате снижения податливости и нарушения наполнения левого желудочка в нём повышается конечное диастолическое давление, что вызывает снижение сердечного выброса. Увеличивается давление в левом предсердии, малом круге кровообращения. В последующем может возникать правожелудочковая сердечная недостаточность.

Лечение

Проводят немедикаментозные мероприятия, аналогичные таковым при хронической систолической сердечной недостаточности, включающие ограничение потребления поваренной соли, жидкости, оптимизацию физической активности. Из ЛС используют следующие группы.

- β-Адреноблокаторы. Урежают ЧСС и удлиняют диастолу.
- Блокаторы медленных кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем). Оказывают действие, подобное действию β-адреноблокаторов.
- Нитраты. Применяют при наличии ИБС (использовать их необходимо осторожно из-за возможного избыточного уменьшения преднагрузки, что может вызвать артериальную гипотензию).
- Диуретики. Необходимо применять осторожно в связи с угрозой избыточного уменьшения преднагрузки и уменьшения сердечного выброса.
- Ингибиторы АПФ. Уменьшают гипертрофию левого желудочка и улучшают его расслабление.

- Сердечные гликозиды. При диастолической сердечной недостаточности противопоказаны, поскольку они могут способствовать дальнейшему ухудшению диастолического расслабления левого желудочка. ЛС с положительным инотропным действием (в том числе сердечные гликозиды) назначают только при сопутствующей систолической сердечной недостаточности.

Прогноз

Смертность от диастолической сердечной недостаточности составляет 8% в год.

Принципы нормализации функции сердца при его недостаточности

Лечебные мероприятия при сердечной недостаточности проводятся комплексно. Они направлены на прекращение (снижение степени) патогенного действия причинного фактора (этиотропная терапия), разрыв звеньев её развития (патогенетическая терапия), потенцирование адаптивных процессов (саногенетическая терапия).

В табл. 22-4 приведены принципы и цели патогенетической терапии сердечной недостаточности, а также применяемые при ней группы фармакологических препаратов.

Таблица 22-4. Принципы и цели нормализации функции сердца при его недостаточности

Цели	Примеры ЛС
Этиотропный принцип	
Уменьшить постнагрузку (снизить тонус резистивных сосудов)	Вазодилататоры, α-адреноблокаторы, адренолитики, АПФ
Уменьшить преднагрузку (снизить возврат венозной крови к сердцу)	Венозные вазодилататоры, диуретики
Патогенетический принцип	
Повысить сократительную функцию сердца	Адреномиметики, сердечные гликозиды, ингибиторы фосфодиэстеразы
Уменьшить нарушения энергообеспечения кардиомиоцитов	Антигипоксанты, антиоксиданты, коронародилататоры
Защитить мембраны и ферменты кардиомиоцитов от факторов повреждения	ЛС с мембранопротекторным эффектом
Уменьшить дисбаланс ионов и воды в миокарде	Регуляторы транспорта ионов через мембраны (калийсберегающие вещества, блокаторы кальциевых каналов и др.), препараты магния
Скорректировать адрено- и холинергические влияния на сердце, его адрено- и холинореактивные свойства	Симпатолитики, ЛС с положительным инотропным действием (при достаточном миокардиальном резерве), холиномиметики

При своевременном начале терапии и её рациональном проведении возможна длительная нормализация сердечной деятельности и системной гемодинамики.

Нарушения системного артериального давления

Изменения системного АД подразделяют на гипертензивные и гипотензивные состояния.

- **Гипертензивные состояния** характеризуются повышением АД выше нормы. К ним относятся гипертензивные реакции и артериальные гипертензии.
- **Гипотензивные состояния** проявляются снижением АД ниже нормы. Включают гипотензивные реакции и артериальные гипотензии.

Терминология

Для адекватного обозначения различных состояний и реакций, характеризующихся изменением АД, применяют специальные термины и понятия. Важно различать значения терминологических элементов «тония» и «тензия».

- Терминологический элемент «**тония**» применяется для характеристики тонуса мышц, в том числе ГМК сосудистой стенки.
  - † **Гипертония** означает избыточное напряжение мышц, проявляющееся увеличением их сопротивления растяжению.
  - † **Гипотония** подразумевает снижение напряжения мышц, проявляющееся уменьшением их сопротивления растяжению.
- Терминологический элемент «**тензия**» используют для обозначения давления жидкостей в полостях и сосудах, в том числе кровеносных.
  - † **Гипертензия** означает повышение, а **гипотензия** — снижение давления в полостях организма, его полых органах и сосудах. Адекватным для обозначения гипер- или гипотензивных состояний является использование именно элемента «тензия», поскольку уровень АД зависит не только от тонуса ГМК сосудов (при некоторых видах гипертензии он не повышен, а может быть даже ниже нормы), но также от величины минутного выброса сердца и ОЦК.
  - † Тем не менее термины «гипертоническая болезнь» и «гипертонический криз» применяют для обозначения эссенциальной артериальной гипертензии и грозного осложнения артериальной гипертензии соответственно.
- Лекарственные средства (независимо от механизма их действия: на тонус сосудов, сердечный выброс, ОЦК) называют гипотензивными (ЛС, снижающие АД) и гипертензивными (ЛС, вызывающие повышение АД).
- Необходимо различать понятия «гипер- и гипотензивная реакция» и «артериальная гипер- или гипотензия».

† Гипер- или гипотензивная реакция — адаптивная и преходящая (временная) реакция ССС (после неё АД нормализуется в связи с прекращением действия агента, вызвавшего реакцию), регулируемая физиологическими механизмами;

† Артериальная гипер- или гипотензия носит стойкий характер, обычно не устраняется после прекращения действия причинного фактора и сопровождаются повреждением органов и тканей, а также снижением адаптивных возможностей организма.

Артериальные гипертензии

Артериальная гипертензия — состояние, при котором систолическое АД составляет 140 мм рт.ст. и выше и/или диастолическое АД 90 мм рт.ст. и выше (при условии, что эти значения получены в результате как минимум трёх измерений, произведённых в различное время на фоне спокойной обстановки, а больной за сутки до измерений не принимал ЛС, изменяющих АД).

Классификация артериальных гипертензий

ВОЗ и Международное общество гипертензии в 1999 г. предложили классификацию артериальной гипертензии по уровню АД (табл. 22-5).

Таблица 22-5. Классификация артериальной гипертензии

Категория	Систолическое АД, мм рт.ст.	Диастолическое АД, мм рт.ст.
Оптимальное	<120	<80
Нормальное	<130	<85
Высокое нормальное	130–139	85–89
I степень (мягкая)	140–159	90–99
подгруппа: пограничная	140–149	90–94
II степень (умеренная)	160–179	100–109
III степень (выраженная)	>180	>110
Изолированная систолическая	>140	<90
подгруппа: пограничная	140–149	<90

- Если удаётся выявить причины артериальной гипертензии, то её считают вторичной (симптоматической).
- При отсутствии явной причины гипертензии она называется первичной, эссенциальной, идиопатической, а в России — гипертонической болезнью.

- Изолированная систолическая артериальная гипертензия диагностируется, если систолическое АД выше 140 мм рт.ст. и диастолическое АД ниже 90 мм рт.ст.
- Артериальную гипертензию считают злокачественной при уровне диастолического АД выше 120 мм рт.ст.
- Исключительно стремительно и катастрофически по последствиям развиваются артериальные гипертензии при гестозах.

Распространённость артериальных гипертензий

Артериальной гипертензией страдает примерно 25% взрослого населения. С возрастом распространённость увеличивается и достигает 65% у лиц старше 65 лет, причём в пожилом возрасте превладает изолированная систолическая артериальная гипертензия, которая в возрасте до 50 лет встречается менее чем у 5% населения. До 50-летнего возраста артериальная гипертензия чаще бывает у мужчин, а после 50 лет — у женщин. Среди всех форм артериальной гипертензии на долю мягкой и умеренной приходится около 70—80%, в остальных случаях наблюдают выраженную артериальную гипертензию.

Риск поражения сердца и сосудов

По мере накопления эпидемиологических данных о естественном течении заболевания стал очевидным факт постоянного повышения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности по мере повышения АД. Однако чётко разграничить нормальный и патологический уровень АД оказалось невозможным, так как риск осложнений повышается при увеличении АД даже в пределах его нормального диапазона. При этом абсолютное большинство сердечно-сосудистых осложнений регистрируется у лиц с небольшим повышением АД.

У больных с артериальной гипертензией прогноз зависит не только от уровня АД. Наличие сопутствующих факторов риска, степень вовлечения в процесс органов-мишеней, а также наличие ассоциированных клинических состояний имеют не меньшее значение, чем степень повышения АД. В связи с этим в современную классификацию введена стратификация больных в зависимости от степени риска.

Стратификация больных по степени риска основывается на традиционной оценке поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений. Она позволяет качественно оценить индивидуальный прогноз (чем выше риск, тем хуже прогноз) и выделить группы для преимущественной социально-медицинской поддержки.

Оценка индивидуального риска

Для количественной оценки риска используют методики расчёта риска ИБС в течение 10 лет, предложенные Европейским обществом кардиологов, Евро-

пейским обществом по атеросклерозу и Европейским обществом по гипертензии. Общий риск сердечно-сосудистых осложнений рассчитывается с учетом риска ИБС (риск ИБС умножают на коэффициент 4/3; например, если риск ИБС составляет 30%, то риск сердечно-сосудистых осложнений — 40%).

Клинические проявления сердечно-сосудистых заболеваний и поражения органов-мишеней рассматривают как более значимые прогностические факторы по сравнению с традиционными факторами риска (см. ниже в разделе «Этиология и патогенез артериальных гипертензий»). Такой подход предоставляет врачам упрощённый метод определения уровня риска для каждого отдельного пациента, даёт чёткое представление о долговременном прогнозе и облегчает принятие решения о сроках начала, характере антигипертензивной терапии и целевом уровне АД. Принципиальное значение изменения подхода к ведению пациентов с артериальной гипертензией, определяемого степенью риска, в известной мере обусловлено наметившимся в начале 90-х годов замедлением снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности больных артериальной гипертензией.

Группы риска

- Группа низкого риска. Эта группа включает мужчин и женщин моложе 55 лет с артериальной гипертензией I степени при отсутствии факторов риска, поражения органов-мишеней и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет составляет менее 15%.
- Группа среднего риска. Эта группа включает в себя пациентов с широким диапазоном АД. Принципиальным признаком принадлежности к этой группе является наличие факторов риска (мужчины старше 55 лет, женщины старше 65 лет, курение, холестерин более 6,5 ммоль/л, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний) при отсутствии поражения органов-мишеней и/или сопутствующих заболеваний. Иными словами, эта группа объединяет пациентов с небольшим повышением АД и многочисленными факторами риска и пациентов с выраженным повышением АД. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет составляет 15—20%.
- Группа высокого риска. К этой категории относятся пациенты, имеющие поражение органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка по данным ЭКГ, эхокардиографии; протеинурия или креатининемия 1,2—2 мг/дл, генерализованное или очаговое сужение артерий сетчатки), независимо от степени артериальной гипертензии и сопутствующих факторов риска. Угроза развития сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет превышает 20%.
- Группа очень высокого риска. К этой группе относят пациентов, у которых имеются ассоциированные заболевания (стенокардия и/или перенесённый инфаркт миокарда, операция реваскуляризации, сердечная недостаточность, перенесённые мозговой инсульт или транзиторная ишемическая атака, нефропатия, хроническая почечная недостаточность, поражение периферичес-

ких сосудов, ретинопатия III–IV степени), независимо от степени артериальной гипертензии. В эту группу включают также больных с АД на верхней границе нормы при наличии сахарного диабета. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет превышает 30%.

Органы-мишени и группы риска

Одним из последствий длительного повышения АД является поражение внутренних органов, так называемых органов-мишеней. К ним относят сердце, головной мозг, почки, сосуды. Поражение сердца при артериальной гипертензии может проявляться гипертрофией левого желудочка, стенокардией, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью и внезапной сердечной смертью; поражение головного мозга — тромбозами и кровоизлияниями, гипертонической энцефалопатией и церебральными лакунами; почек — микроальбуминурией, протеинурией, хронической почечной недостаточностью; сосудов — вовлечением в процесс сосудов сетчатки глаз, сонных артерий, аорты (аневризма). У нелеченых пациентов с артериальной гипертензией 4/5 летальных исходов обусловлены сердечными причинами, из них 43% — хронической сердечной недостаточностью, 36% — недостаточностью венечных артерий. Цереброваскулярные и почечные причины летального исхода менее часты — 14 и 7% соответственно.

ВИДЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

По критериям инициального звена механизма развития, изменению сердечного выброса, типу повышения АД и характеру клинического течения артериальные гипертензии подразделяют на несколько видов (рис. 22-30).

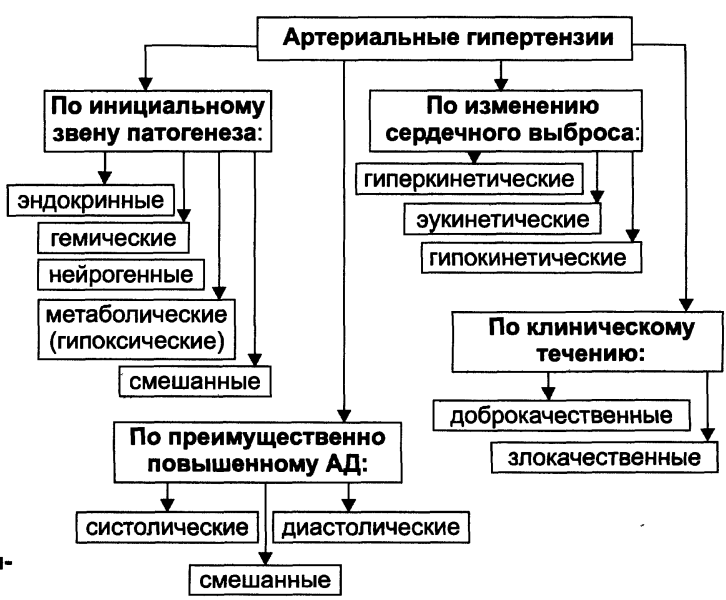


Рис. 22-30. Виды артериальных гипертензий.

- Инициальное звено механизма развития.
  - † Общие (системные) артериальные гипертензии. Их подразделяют на нейрогенные, эндокринные, метаболические, гемические и смешанные.
    - ‡ Нейрогенные артериальные гипертензии. Среди них различают центрогенные и рефлекторные (рефлексогенные).
    - ‡ Эндокринные (эндокриногенные, гормональные). Развиваются вследствие эндокринопатий надпочечников, щитовидной железы и гипофиза.
    - ‡ Гипоксические (метаболитогенные, метаболические, ишемические). Выделяют ишемические (почечно-ишемическая, цереброишемическая), венозно-застойные и гипоксические (без первичного нарушения гемодинамики в органах и тканях).
    - ‡ Гемические («кровяные»). Развиваются вследствие увеличения объёма и/или вязкости крови.
  - † Местные (регионарные) артериальные гипертензии. Являются, как правило, результатом значительного сужения участка артериального сосуда.
- Изменение сердечного выброса. Выделяют гиперкинетические и гипокинетические артериальные гипертензии.
  - † Гиперкинетические. Повышен сердечный выброс (при нормальном или пониженном ОПСС).
  - † Гипокинетические. Понижен сердечный выброс (при значительно увеличенном ОПСС).
  - † Эукинетические. Нормальный сердечный выброс и повышенное ОПСС.
- Тип повышения АД. Различают систолические, диастолические и смешанные (систолодиастолические) артериальные гипертензии.
- Характер клинического течения. Выделяют артериальные гипертензии злокачественного и доброкачественного течения.
  - † Доброкачественные. С медленным развитием, повышением как систолического, так и диастолического АД; как правило, эукинетические.
  - † Злокачественные. Быстро прогрессирующие, с преимущественным повышением диастолического АД; как правило, гипокинетические, реже — гиперкинетические (особенно на начальном этапе).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АРТЕРИАЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНЗИЙ

Основные факторы, определяющие уровень АД, — сердечный выброс и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Увеличение сердечного выброса и/или ОПСС ведёт к увеличению АД, и наоборот. В развитии артериальных гипертензий имеют значение (см. далее рис. 22–39) как гуморальные и нейрогенные (ренин-ангиотензиновая система, симпатическая не-

рвная система, баро- и хеморецепторы), так и экзогенные факторы (чрезмерное потребление поваренной соли, алкоголя, ожирение). К вазопрессорным гормонам относят ренин, ангиотензин II, вазопрессин, эндотелин. Вазодепрессорными считают натрийуретические пептиды, калликреин-кининовую систему, адреномедуллин, оксид азота, простагландины ($ПгI_2$ — простациклин).

Факторы риска

К факторам риска артериальных гипертензий относятся семейный анамнез (нарушения липидного обмена у самого больного и у его родителей, СД у пациента и его родителей, заболевания почек у родителей), ожирение, злоупотребление алкоголем, избыточное употребление поваренной соли, стресс, гиподинамия, курение, тип личности пациента и его окружение.

Многочисленные виды артериальных гипертензий (включая гипертоническую болезнь — эссенциальную гипертензию) значительно различаются по механизмам патогенеза. Ниже приводится характеристика наиболее часто встречающихся в клинике видов артериальных гипертензий.

Общие артериальные гипертензии

Общие (системные) артериальные гипертензии по инициальному («стартовому») звену патогенеза подразделяют на нейрогенные, эндокринные, метаболические, гемические и смешанные.

Нейрогенные артериальные гипертензии

Эти гипертензии характеризуются либо повышением гипертензивных нейрогенных влияний, либо ослаблением гипотензивных нейрогенных эффектов, либо (чаще) сочетанием того и другого. Эти гипертензии ориентировочно составляют половину всех артериальных гипертензий. Их подразделяют на рефлекторные (рефлексогенные) и центрогенные (рис. 22-31).

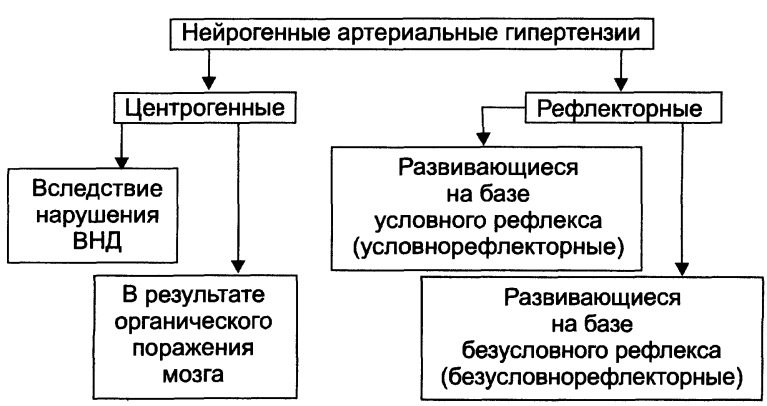


Рис. 22-31. Виды нейрогенных артериальных гипертензий.

- Центрогенные артериальные гипертензии.

† Корковые и подкорковые нейроны — нервные центры, участвующие в регуляции АД, — сложная функциональная система, состоящая из прессорно-гипертензивной и депрессорно-гипотензивной подсистем при доминировании прессорно-гипертензивных механизмов. Главной структурой, регулирующей системное АД, является кардиовазомоторный (сосудодвигательный) центр. Его эфферентные влияния изменяют как тонус сосудов, так и функцию сердца.

† Причины: нарушения ВНД, органические поражения структур мозга, регулирующих системную гемодинамику.

† Патогенез центрогенных нейрогенных артериальных гипертензий приведён на рис. 22-32.

‡ Артериальные гипертензии, обусловленные нарушениями ВНД (неврозом). Повторные и затяжные стресс-реакции с негативной эмоциональной окраской вызывают цепь взаимозависимых прогрессирующих изменений. Наиболее важными являются:

§ Перенапряжение и срыв основных корковых нервных процессов (возбуждения и активного коркового торможения), нарушение их сбалансированности и подвижности.

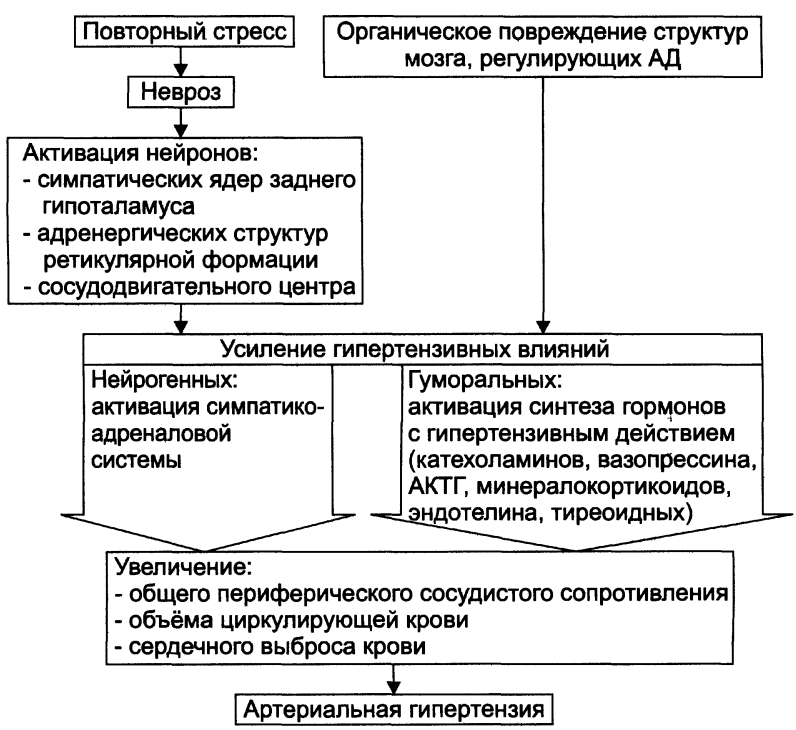


Рис. 22-32. Основные звенья патогенеза центрогенных нейрогенных артериальных гипертензий.

§ Развитие невротического состояния.

Невроз — инициальное патогенетическое звено артериальных гипертензий центрогенного характера. Развивается в результате повторных стрессорных воздействий.

§ Формирование корково-подкоркового комплекса возбуждения (доминанты возбуждения) — закономерного следствия невроза. Этот комплекс включает симпатические ядра заднего гипоталамуса и адренергические структуры ретикулярной формации и кардиовазомоторного центра.

§ Усиление влияний симпатической нервной системы на органы и ткани. Проявляется высвобождением избытка катехоламинов.

§ Повышение под влиянием катехоламинов тонуса стенок артериальных и венозных сосудов.

§ Стимуляция катехоламинами работы сердца: увеличение ударного и минутного выбросов крови.

§ Повышение систолического и диастолического АД.

§ Активация (в связи с возбуждением подкорковых центров) и других «гипертензивных» систем. Основной среди них является система «гипоталамус—гипофиз—надпочечники». Это сопровождается увеличением продукции и концентрации в крови гормонов с гипертензивным действием [АДГ, АКТГ и кортикостероидов (включая минерало- и глюкокорикоиды), катехоламинов, тиреоидных гормонов].

§ Потенцирование указанными веществами степени и длительности сужения артериол и венул, увеличения ОЦК, повышения сердечного выброса.

Это ведёт к стойкому значительному повышению АД — развивается артериальная гипертензия.

Описанные выше звенья патогенеза центрогенной артериальной гипертензии характерны и для инициальных этапов гипертонической болезни (эссенциальной гипертензии).

‡ Артериальные гипертензии, обусловленные органическими повреждениями структур мозга, участвующих в регуляции АД.

§ Наиболее частые причины: травма мозга (например, при его сотрясении или ушибах), энцефалиты, опухоли мозга или его оболочек, приводящие к его сдавлению, кровоизлияние в желудочки мозга, очаговые ишемические поражения мозга.

§ Общий патогенез. Указанные причины непосредственно повреждают структуры, участвующие в регуляции уровня АД (симпатические ядра гипоталамуса, ретикулярную формацию, кардиовазомоторный центр). Это активирует симпатическую нервную систему и систему «гипоталамус—гипофиз—надпочечники». Повышение же в крови уровней катехоламинов, АДГ, кортикостероидов, тиреоидных гормонов обусловливает увеличение тонуса стенок резистивных сосудов и как следствие — ОПСС, повышение ОЦК, возрастание величины сердечного выброса.

В результате развивается стойкое повышение АД — артериальная гипертензия.

‡ Цереброишемическая гипертензия.

§ Причина: нарушение кровоснабжения головного мозга, особенно продолговатого, где расположен сосудодвигательный центр. Наиболее часто это наблюдается при атеросклерозе (преимущественно ветвей внутренних сонных артерий), тромбозе кровоснабжающих мозг сосудов, сдавливающих мозг и его сосуды опухолях.

§ Механизм развития.

- Мозг весьма чувствителен к снижению содержания кислорода в крови. В организме существует система защиты мозга от нарушений кровоснабжения в виде механизмов, обеспечивающих повышение системного АД (это ведёт к увеличению перфузионного давления во всех органах, включая мозг), понижающих сопротивление сосудов мозга кровотоку (вазодилатация), а также включающих коллатеральное кровообращение.

  В физиологическом плане второй способ предпочтительнее, поскольку он не ведёт к изменениям кровообращения в других органах. По преимуществу именно этот механизм обеспечивает адекватную церебральную гемодинамику в норме. Однако при длительном и выраженном нарушении мозгового кровообращения происходит стойкое повышение системного АД в результате цепи последовательных патогенных процессов.

- При значительном снижении перфузионного давления в сосудах мозга активируется симпатико-адреналовая система. Это приводит к существенному и стойкому увеличению концентрации катехоламинов в крови.

  Повышенные уровни адреналина и норадреналина вызывают значительное увеличение сердечного выброса (за счёт их положительных хроно- и инотропного эффектов) и сужение артериол, ведущее к повышению ОПСС.

  Эти эффекты катехоламинов приводят к значительному повышению АД. При хронической ишемии мозга это завершается развитием артериальной гипертензии.

- Гипертензию усугубляет увеличение в крови pCO_2. Повышение pCO_2 приводит к непосредственной активации нейронов вазомоторного центра и возрастанию возбудимости нервных клеток других структур мозга. Это потенцирует активацию нейронов симпатической нервной системы, что сопровождается ещё большей гиперкатехоламинемией и гипертензией.

• Рефлекторные артериальные гипертензии.

Рефлекторные (рефлексогенные) артериальные гипертензии могут развиваться на основе условных и безусловных рефлексов. Известны случаи рефлекторной артериальной гипертензии в виде так называемой артериальной гипертензии «белого халата». Для неё характерно повышение АД в лечебном учреждении, в то время как вне его АД нормальное. При проведении суточного мониторирования АД находят нормальные величины среднесуточного АД — ниже 125/80 мм рт.ст.

† Условнорефлекторные артериальные гипертензии.

Причина: повторное сочетание индифферентных (условных) сигналов (например, информации о предстоящем публичном выступлении, важном соревновании

или событии) с действием агентов, вызывающих повышение АД (например, кофеина, адреномиметиков, психостимуляторов, алкоголя или наркотиков).

После определённого числа сочетаний увеличение АД регистрируется уже только на индифферентный сигнал. Через некоторое время может развиться стойкое повышение АД. Так, описан случай артериальной гипертензии у человека, принимавшего перед чтением лекций и докладов кофеин (для психологического допинга). Вскоре у него регистрировалось повышение АД до 180 / 115 мм рт.ст. уже при одной мысли о предстоящей лекции. Спустя несколько лет у этого человека развилась артериальная гипертензия.

† Безусловнорефлекторные артериальные гипертензии.

Безусловнорефлекторные артериальные гипертензии развиваются в результате хронического раздражения экстеро- и интерорецепторов, нервных стволов и нервных центров или вследствие прекращения «депрессорной» афферентной импульсации.

‡ Гипертензии, развивающиеся в результате хронического раздражения экстеро- и интерорецепторов, нервных стволов или нервных центров. Причины: длительно протекающие болевые (каузалгические) синдромы (например, при повреждении или воспалении тройничного, лицевого, седалищного и других нервов), энцефалиты, опухоли мозга (например, в области зрительных бугров, промежуточного или продолговатого мозга).

‡ Формирующиеся вследствие прекращения афферентной импульсации, оказывающей тормозящее (сдерживающее, депрессорное) влияние на тоническую активность кардиовазомоторного (прессорного) центра.

В норме даже незначительные колебания АД вызывают увеличение (при его повышении) или уменьшение (при снижении АД) депрессорной импульсации. Рецепторы, реагирующие на их растяжение, расположены в различных регионах сосудистой системы, но в наибольшей мере — в области дуги аорты (от этой зоны отходит депрессорный нерв *Людвига–Циона*) и разветвления сонной артерии — каротидного синуса (отсюда отходит депрессорный нерв *Геринга*).

‡ Длительное снижение или прекращение импульсации от указанных и других зон «высвобождает» кардиовазомоторный центр от сдерживающих влияний и может обусловить развитие артериальной гипертензии.

Эндокринные артериальные гипертензии

Эти гипертензии составляют до 1% всех артериальных гипертензий (по данным специализированных клиник — до 12%) и развиваются в результате гипертензивного эффекта ряда гормонов (рис. 22-33).

- **Артериальная гипертензия при эндокринопатиях надпочечников**. Не менее половины всех случаев эндокринных гипертензий приходится на надпочечниковые артериальные гипертензии.

† Надпочечники являются главным эндокринным органом, обеспечивающим регуляцию системного АД. Все гормоны надпочечников в норме имеют более или менее выраженное отношение к регуляции АД, а в патологии участвуют в формировании и закреплении повышенного АД.

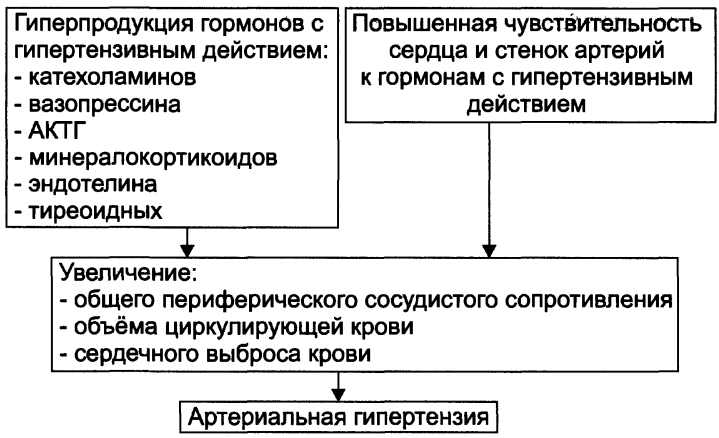


Рис. 22-33. Общие звенья патогенеза эндокринных артериальных гипертензий.

† Надпочечниковые артериальные гипертензии подразделяют на катехоламиновые и кортикостероидные, а последние на минералокортикоидные и глюкокортикоидные.

‡ **Минералокортикоидные артериальные гипертензии**. В патогенезе артериальной гипертензии основное значение имеет избыточный синтез минералокортикоида альдостерона (гиперальдостеронизм первичный и вторичный). Кортизол, 11-дезоксикортизол, 11-дезоксикортикостерон, кортикостерон, хотя и имеют незначительную минералокортикоидную активность, расцениваются как глюкокортикоиды (их суммарный вклад в развитие артериальной гипертензии мал).

§ **Первичный гиперальдостеронизм**. Артериальная гипертензия при первичном гиперальдостеронизме составляет до 0,4% всех случаев артериальных гипертензий. Различают несколько этиологических форм первичного гиперальдостеронизма: синдром *Конна* (аденома, продуцирующая альдостерон), адренокортикальная карцинома, первичная надпочечниковая гиперплазия, идиопатическая двусторонняя надпочечниковая гиперплазия. Основные проявления первичного гиперальдостеронизма: артериальная гипертензия и гипокалиемия (вследствие увеличения почечной реабсорбции Na^{2+}).

§ **Вторичный альдостеронизм**. Развивается как следствие патологических процессов, протекающих в других органах и их физиологических системах (например, при сердечной, почечной, печёночной недостаточности). При этих формах патологии может наблюдаться гиперпродукция альдостерона в клубочковой зоне коры обоих надпочечников.

§ Гиперальдостеронизм любого генеза сопровождается повышением АД. Патогенез артериальных гипертензий при гиперальдостеронизме приведён на рис. 22-34.

‡ **Глюкокортикоидные артериальные гипертензии**. Являются результатом гиперпродукции глюкокортикоидов, в основном кортизола (17-гидрокортизон, гидрокортизон, на его долю приходится 80%; остальные 20% — кортизон, кортикостерон, 11-дезоксикортизол и 11-дезоксикортикостерон). Практически все артериальные гипертензии глюкокортикоидного

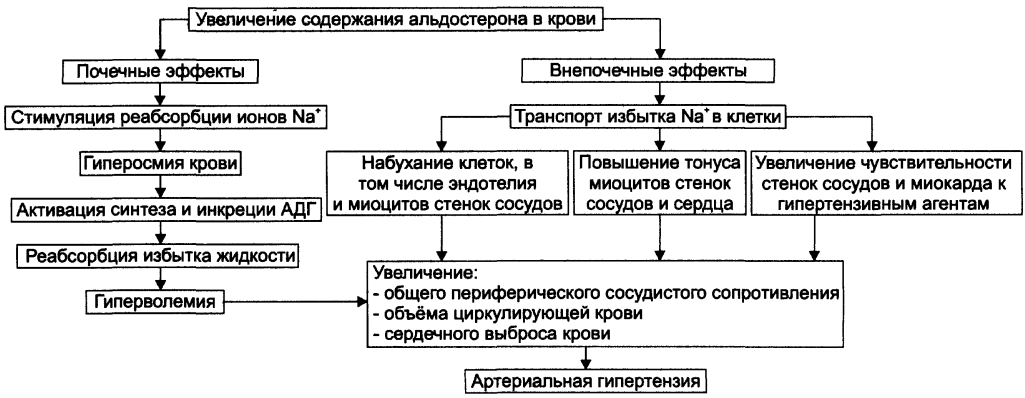


Рис. 22-34. Общие звенья патогенеза артериальных гипертензий при гиперальдостеронизме.

генеза развиваются при болезни и синдроме *Иценко–Кушинга* (см. в приложении «Справочник терминов»).

‡ **Катехоламиновые артериальные гипертензии.** Развиваются в связи со значительным увеличением в крови содержания катехоламинов — адреналина и норадреналина, вырабатываемых хромаффинными клетками. В 99% всех случаев такой гипертензии обнаруживают феохромоцитому. Артериальная гипертензия при феохромоцитоме встречается менее чем в 0,2% случаев всех артериальных гипертензий.

§ Механизм гипертензивного действия избытка катехоламинов. Катехоламины одновременно увеличивают тонус сосудов и стимулируют работу сердца.

- Норадреналин стимулирует в основном α-адренорецепторы и в меньшей мере — β-адренорецепторы. Это приводит к повышению АД за счёт сосудосуживающего эффекта.
- Адреналин воздействует как на α-, так и на β-адренорецепторы. В связи с этим наблюдается вазоконстрикция (и артериол, и венул) и возрастание работы сердца (за счёт положительного хроно- и инотропного эффектов) и выброса крови в сосудистое русло.

В совокупности эти эффекты и обусловливают развитие артериальной гипертензии.

§ Проявления феохромоцитомы разнообразны, но неспецифичны. Артериальную гипертензию отмечают в 90% случаев, головная боль возникает в 80% случаев, ортостатическая артериальная гипотензия — в 60%, потливость — в 65%, сердцебиение и тахикардия — в 60%, страх смерти — в 45%, бледность — в 45%, тремор конечностей — в 35%, боль в животе — в 15%, нарушения зрения — в 15% случаев. В 50% случаев артериальная гипертензия может быть постоянной, а в 50% — сочетаться с кризами. Криз обычно возникает вне связи с внешними факторами. Часто наблюдается гипергликемия (в результате стимуляции гликогенолиза).

- **Артериальная гипертензия при эндокринопатиях щитовидной железы.** Встречается как при гипертиреозе, так и при гипотиреозе.

Гипертиреоз. Характерные признаки гипертиреоза — увеличенные ЧСС и сердечный выброс, преимущественно изолированная систолическая артериальная гипертензия с низким (нормальным) диастолическим АД. Считают, что повышение диастолического АД при гипертиреозе — признак другого заболевания, сопровождающегося артериальной гипертензией, или признак гипертонической болезни.

Гипотиреоз. Характерный признак гипотиреоза — высокое диастолическое АД. Другие проявления со стороны ССС — уменьшение ЧСС и сердечного выброса.

В обоих случаях для уточнения диагноза необходимо определение функций щитовидной железы.

Патогенез. В основе развития артериальной гипертензии лежит кардиотонический эффект T_3 и T_4. Он характеризуется значительным увеличением минутного выброса сердца. Это достигается за счет выраженной тахикардии (в связи с положительным хронотропным эффектом) и увеличения ударного выброса (вследствие положительного инотропного эффекта тиреоидных гормонов).

- **Артериальная гипертензия при расстройствах эндокринной функции гипоталамо-гипофизарной системы**. Наибольшее клиническое значение имеет артериальная гипертензия, развивающаяся при значительном и длительном увеличении в крови АДГ и АКТГ.

† Гиперпродукция АДГ.

Патогенез.

§ Активация (под влиянием АДГ) реабсорбции жидкости из первичной мочи. Это реализуется при взаимодействии АДГ с его рецепторами, связанными с водными каналами — аквапоринами.

§ Увеличение (в связи с этим) ОЦК (гиперволемия). Это само по себе может привести к повышению уровня АД.

§ Повышение величины сердечного выброса. Вызвано увеличением притока крови к сердцу в связи с гиперволемией. Избыток крови, растягивая миокард, увеличивает (согласно закону *Франка—Старлинга*) силу его сокращений и как следствие — величину выброса сердца и АД.

§ Стимуляция АДГ его рецепторов в ГМК стенок артериол. Это приводит к сужению их просвета, повышению ОПСС и уровня АД.

† Гиперпродукция АКТГ. При этом развивается болезнь *Иценко—Кушинга* (см. в приложении «Справочник терминов»).

- **Артериальная гипертензия при паранеопластических эндокринопатиях**. Артериальные гипертензии часто развиваются при паранеопластических синдромах (см. «Синдром паранеопластический эндокринный» в приложении «Справочник терминов»).

Артериальные гипертензии, вызванные гипоксией органов

Артериальные гипертензии, развивающиеся в результате гипоксии органов (особенно мозга и почек), нередко встречаются в клинической практике. Они обо-

значаются как «гипоксические» (метаболические, органоишемические). К ним относят артериальные гипертензии, в основе патогенеза которых лежат нарушения метаболизма веществ с гипо- и гипертензивным действием. Возникают эти гипертензии в результате расстройств кровообращения и последующей гипоксии различных внутренних органов.

- **Гипо- и гипертензивные метаболиты**. Вышеназванные расстройства возникают вследствие увеличения эффектов на клетки- и органы-мишени гипертензивных (прессорных) метаболитов или уменьшения эффектов гипотензивных (депрессорных) метаболитов. Метаболиты с гипертензивными и гипотензивными эффектами перечислены на рис. 22-35.

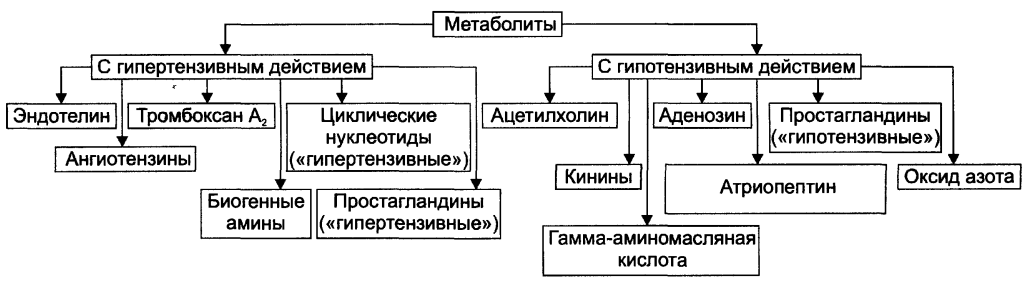


Рис. 22-35. Метаболиты с гипертензивным и гипотензивным действием, участвующие в развитии артериальных гипер- и гипотензий.

† Метаболиты с гипертензивным (прессорным) действием: ангиотензины (в наибольшей мере — ангиотензин II), биогенные амины (серотонин, тирамин), ПгF, тромбоксан A_2, эндотелин, циклические нуклеотиды (в основном цАМФ).

† Метаболиты с гипотензивным (депрессорным) эффектом: кинины (особенно брадикинин и каллидин), Пг групп E и I, аденозин, ацетилхолин, натрийуретические факторы (в том числе атриопептин), ГАМК, оксид азота (NO).

- **Патогенез** гипоксических (органоишемических) артериальных гипертензий представлен на рис. 22-36.

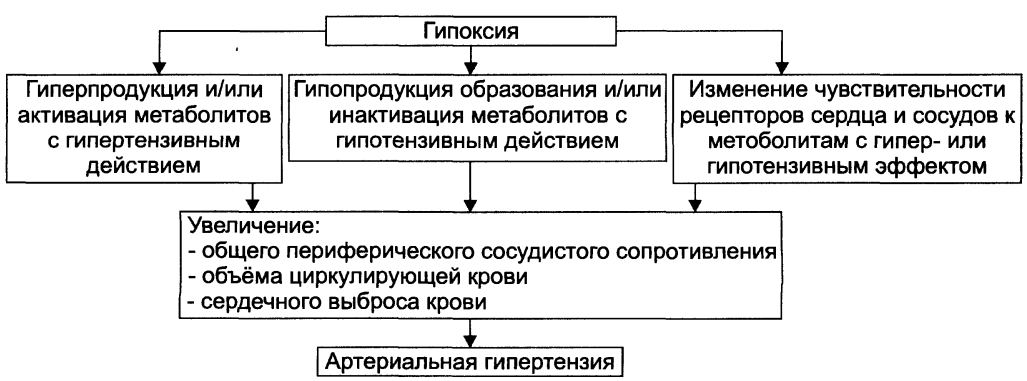


Рис. 22-36. Общие звенья патогенеза гипоксических артериальных гипертензий.

• **Клинические разновидности**. Наиболее частыми клиническими разновидностями гипоксических (метаболических) артериальных гипертензий являются цереброишемическая гипертензия (см. выше) и почечные (вазоренальная и ренопаренхиматозная) гипертензии.

Гипертензия артериальная вазоренальная

Вазоренальная (реноваскулярная, почечно-ишемическая) артериальная гипертензия — симптоматическая артериальная гипертензия, вызванная ишемией почки (почек) вследствие окклюзии почечных артерий.

† **Распространённость** составляет 1–2% (до 4–16% по данным специализированных клиник) среди всех видов артериальных гипертензий. Из них 60–70% возникают при атеросклерозе почечных артерий, 30–40% — при фибромускулярной дисплазии, менее 1% обусловлены редкими причинами (аневризма почечной артерии, тромбоз почечных артерий, почечные артериовенозные фистулы, тромбоз почечных вен).

† **Проявления**. Клиническая картина определяется симптомами артериальной гипертензии и основного заболевания почек.

† **Патогенез**.

‡ Последовательные этапы патогенеза вазоренальной артериальной гипертензии приведены на рис. 22-37.

‡ Наибольшее значение имеет активация ренин-ангиотензиновой системы вследствие гипоперфузии почки (почек). Это ведёт к спазму сосудов, увеличению синтеза альдостерона, задержке ионов натрия и воды, увеличению внутрисосудистого объёма и стимуляции симпатической нервной системы.

‡ Ключевые факторы развития артериальной гипертензии — ангиотензин II и альдостерон.

‡ Отдельные звенья патогенеза рассмотрены в разделе «Почечные отёки» главы 11, на рис. 11–17, а также в статьях «Ангиотензины», «Ренин», «Вазопрессин (АДГ)», «Синдром неадекватной секреции АДГ», «Ингибитор АПФ», «Система ренин-ангиотензин-альдостероновая», «Альдостерон».

Гипертензия артериальная ренопаренхиматозная

Ренопаренхиматозная (ренопривная, от лат. *ren* — почка, *privo* — лишать чего-либо) артериальная гипертензия — симптоматическая (вторичная) артериальная гипертензия, вызванная врождённым или приобретённым заболеванием почек.

† **Заболевания почек**: двусторонние (гломерулонефрит, диабетическая нефропатия, тубулоинтерстициальный нефрит, поликистоз) и односторонние поражения почек (пиелонефрит, опухоль, травма, одиночная киста почки, гипоплазия, туберкулёз). Наиболее частая причина — гломерулонефрит.

† **Распространённость**. Ренопаренхиматозная артериальная гипертензия составляет 2–3% (4–5% по данным специализированных клиник) среди всех видов артериальных гипертензий.

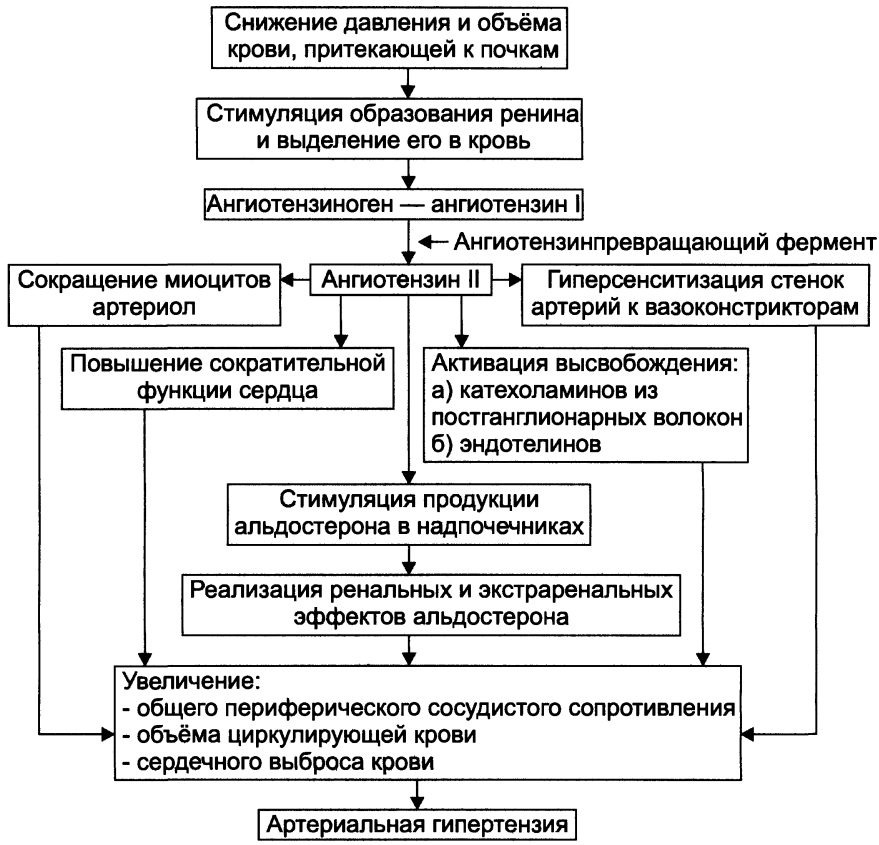


Рис. 22-37. Основные звенья патогенеза вазоренальной артериальной гипертензии.

† **Проявления** определяются симптомами артериальной гипертензии и основного заболевания почек. Основные признаки этой формы артериальной гипертензии: заболевания почек в анамнезе, изменения в анализах мочи (протеинурия более 2 г/сут, цилиндрурия, гематурия, лейкоцитурия, высокая концентрация креатинина крови), УЗИ-симптомы поражения почек. Обычно изменения в анализах мочи предшествуют повышению АД.

† **Патогенез**. В патогенезе ренопаренхиматозной артериальной гипертензии имеют значение гиперволемия, гипернатриемия (из-за уменьшения количества функционирующих нефронов и активации ренин-ангиотензиновой системы), увеличение ОПСС при нормальном или сниженном сердечном выбросе.

‡ Причина: уменьшение массы паренхимы почек, вырабатывающей БАВ с гипотензивным действием (Пг групп E и I с сосудорасширяющим эффектом, брадикинин и каллидин).

‡ Последовательные этапы патогенеза ренопривной артериальной гипертензии приведены на рис. 22-38.

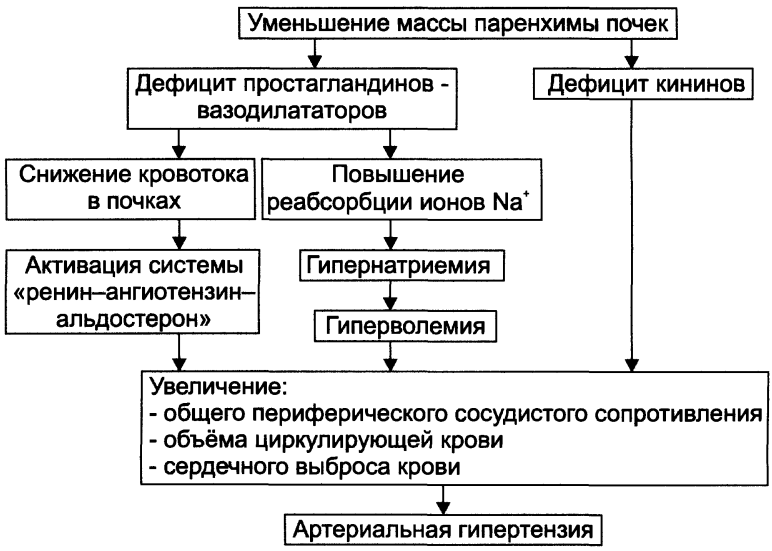


Рис. 22-38. Основные звенья патогенеза ренопаренхиматозной артериальной гипертензии.

Гемические артериальные гипертензии

Изменения состояния крови (увеличение её массы и/или вязкости) нередко приводят к развитию артериальной гипертензии. Так, при полицитемиях (истинной и вторичных), гиперпротеинемии и других подобных состояниях в 25–50% случаев регистрируется стойкое повышение АД.

Смешанные артериальные гипертензии

Помимо указанных выше, артериальные гипертензии могут развиваться в результате одновременного включения нескольких механизмов. Например, артериальные гипертензии при повреждении мозга или развитии аллергических реакций формируются с участием нейрогенного, эндокринного и почечного патологических факторов.

Лекарственные артериальные гипертензии

В патогенезе артериальной гипертензии, вызванной ЛС, могут иметь значение вазоконстрикция из-за стимуляции симпатико-адреналовой системы или прямого воздействия на ГМК кровеносных сосудов, увеличение вязкости крови, стимуляция ренин-ангиотензиновой системы, задержка ионов натрия и воды, взаимодействие с центральными регуляторными механизмами.

Адреномиметики. Капли в нос и лекарства от насморка, содержащие адреномиметические или симпатомиметические средства (например, эфедрин, псевдоэфедрин, фенилэфрин), могут повысить АД.

Пероральные контрацептивы. Возможные механизмы гипертензивного действия пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены, — стимуляция ренин-ангиотензиновой системы и задержка жидкости. По некоторым

данным, артериальная гипертензия при приёме контрацептивов развивается примерно у 5% женщин.

НПВС. Вызывают артериальную гипертензию в результате подавления синтеза Пг, дающих вазодилатирующий эффект, а также вследствие задержки жидкости.

Трициклические антидепрессанты могут вызвать повышение АД из-за стимуляции симпатической нервной системы.

Глюкокортикоиды вызывают повышение АД вследствие увеличения сосудистой реактивности к ангиотензину II и норадреналину, а также в результате задержки жидкости.

Алкогольная артериальная гипертензия

В 5–25% (!) случаев причиной артериальной гипертензии является хроническое употребление алкоголя. Точный механизм гипертензивного действия алкоголя не известен. Обсуждается значение стимуляции симпатической нервной системы, увеличения продукции глюкокортикоидов, гиперинсулинемии, увеличения захвата ионов кальция клетками и повышения ОПСС под влиянием алкоголя.

Артериальная гипертензия у пожилых

К возрастной категории пожилых относят лиц старше 65 лет. Распространённость артериальной гипертензии в данной возрастной группе достигает 50%. Критерием артериальной гипертензии для пожилых считают АД выше 160/90 мм рт.ст. Артериальная гипертензия у пожилых может быть изолированной систолической или одновременно систолической и диастолической. Патогенетически, кроме других факторов, влияющих на повышение АД, у пожилых людей важное значение имеет уменьшение эластичности стенок аорты, что выражается в виде увеличения систолического АД и снижения диастолического АД. Эпидемиологические исследования показали, что по сравнению с повышением диастолического АД повышение систолического АД имеет большее значение для прогнозирования риска сердечно-сосудистых осложнений и требует лечения.

Артериальная гипертензия при беременности

Частота всех артериальных гипертензий при беременности может достигать 10%, эссенциальной артериальной гипертензии — 3%. Достоверно об эссенциальной артериальной гипертензии у беременной можно говорить при её наличии до беременности, выраженных клинических проявлениях гипертензивного состояния (головные боли, носовые кровотечения), положительном семейном анамнезе по гипертонической болезни. В зависимости от её стадии нарастает риск осложнений для беременной и для плода. Возможные осложнения: преэклампсия и эклампсия, преждевременная отслойка плаценты, перинатальная гибель плода (4% случаев), инфаркт миокарда и кровоизлияния в головной мозг у беременной.

Преэклампсия

Преэклампсия — гестоз с клиникой нарушения мозгового кровообращения (головная боль, головокружение, туман и мелькание *мушек* перед глазами, тошнота, боли в подложечной области), развивающийся во второй половине беременности. Основная причина преэклампсии — спазм периферических сосудов.

Этиология и патогенез

- Во время нормально протекающей беременности локальные вазоконстрикторы разрушаются ферментами плаценты. У беременных с преэклампсией найдена их недостаточность.
- Локальные вазоконстрикторы вызывают спазм сосудов и уменьшение плацентарного кровотока (в результате снижается кровоснабжение плода и происходит задержка его развития). Вазоконстрикторы, циркулирующие в сосудистой системе беременной, приводят к развитию артериальной гипертензии и снижению почечного кровотока (клубочковая гипоксия, протеинурия, задержка воды, отёки).

Факторы риска

- Возраст беременной. Вероятность преэклампсии увеличивается с возрастом: от 6% в возрасте 25 лет до 9% в возрасте 35 лет и до 15% у беременных в 40 лет и старше.
- Первые роды. Преэклампсия характерна главным образом для первородящих, особенно для женщин экстремального детородного возраста (т.е. подростков и женщин старше 35 лет).
- Генетические аспекты: дефекты гена *AGT* ангиотензиногена (*106150, 1q42–q43), недостаточность гидроксиацил-КоА дегидрогеназы, гипертензионная токсемия беременности (189800, сочетается с экспрессией HLA-DR4), недостаточность фактора свёртывания V, цистиноз, недостаточность метилентетрагидрофолатредуктазы, недостаточность синтазы 3 (эндотелиальной) оксида азота.

Проявления

- Повышение АД.
- Увеличение массы тела. Слишком быстрое увеличение массы тела (более 900 г/нед) может быть первым признаком преэклампсии; прибавка массы тела обычно начинается внезапно и связана с патологической задержкой жидкости. Возможны отёки.
- Протеинурия. При преэклампсии может быть незначительной и обычно развивается позже артериальной гипертензии.
- Головная боль. При тяжёлой преэклампсии сильная головная боль может предшествовать появлению судорог. Типичная локализация боли — область лба. В большинстве случаев ненаркотические анальгетики не улучшают состояния.

- Усиление сухожильных рефлексов. Предвещает развитие судорог.
- Боли в эпигастральной области Вслед за появлением боли очень быстро могут последовать судороги (развитие эклампсии).
- Нарушения зрения. Варьируют от слабого затуманивания зрения до слепоты и обусловлены спазмом артериол, ишемией и отёком сетчатки, иногда её отслойкой.

Осложнения: гипертонический криз, острый некроз печени, острый отёк лёгких, преждевременная отслойка плаценты, гибель плода, эклампсия.

Эклампсия

Эклампсия — максимальная степень тяжести гестоза. Основное клиническое проявление — судороги с потерей сознания, не связанные с какой-либо другой церебральной патологией (например, эпилепсией или кровоизлиянием в головной мозг). Эклампсия сопровождается нарушением сознания, артериальной гипертензией, отёками, протеинурией. Обычно эклампсия развивается в III триместре беременности или в течение 24 ч после родоразрешения.

Проявления: судороги (локальные и генерализованные) и потеря сознания, цианоз (не всегда), протеинурия (80%), отёки (70%), артериальная гипертензия, возможны ДВС-синдром, тромбоцитопения, нарушение функций печени, почечная недостаточность.

Течение и прогноз

- У 25% женщин с эклампсией при следующей беременности возникает артериальная гипертензия, у 5% — артериальная гипертензия тяжёлой степени, у 2% — эклампсия.
- Уже рожавших женщин с эклампсией относят к группе высокого риска развития эссенциальной артериальной гипертензии.

ОСЛОЖНЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

К наиболее частым и опасным осложнениям артериальной гипертензии относятся инфаркт миокарда, инсульт мозга, сердечная недостаточность, почечная недостаточность, гипертоническая энцефалопатия, ретинопатия, расслаивающая аневризма аорты, гипертонический криз.

Гипертонический криз

Гипертонический (гипертензивный) криз — острое повышение систолического и/или диастолического АД, сопровождающееся ухудшением мозгового, коронарного или почечного кровообращения, а также выраженной вегетативной симптоматикой.

Гипертонический криз, как правило, развивается у нелеченых больных, при резком прекращении приёма антигипертензивных средств, а также может быть

первым проявлением гипертонической болезни или симптоматической артериальной гипертензии у больных, не получавших адекватного лечения.

Причины: неправильный приём симпатомиметиков, глюкокортикоидов, пероральных контрацептивов, алкоголя, анорексантов; употребление наркотических веществ (например, кокаина, амфетамина), отмена гипотензивных препаратов (особенно клофелина), прекращение приёма ЛС, угнетающих ЦНС; эклампсия и преэклампсия, феохромоцитома, эссенциальная артериальная гипертензия, заболевания почек, тяжёлые ожоги, послеоперационная артериальная гипертензия.

Факторы риска: артериальная гипертензия в анамнезе, алкоголизм, наркомания, злоупотребление ЛС, нежелание принимать антигипертензивные препараты по предписанию врача.

Патоморфология. Экстремальный подъём АД приводит к множественным кровоизлияниям в органы и отёку тканей.

Проявления. Клинически гипертонический криз проявляется повышением АД, которое может сопровождаться развитием энцефалопатии, субарахноидальных кровоизлияний, инсульта, инфаркта миокарда, острой левожелудочковой недостаточности (с отёком лёгких), расслоения аорты, острой почечной недостаточности. При гипертоническом кризе больных могут беспокоить сильная головная боль, выраженное головокружение, нарушения зрения в виде снижения остроты и выпадения полей зрения, загрудинные боли (в связи с ишемией миокарда, аорталгией), сердцебиение, одышка.

Лечение.

- Интенсивная терапия с внутривенным введением антигипертензивных препаратов на фоне постоянного контроля АД.
- Постельный режим, благоприятная психологическая обстановка, диеты № 10, 10а.
- АД необходимо нормализовать в течение суток: снижение в течение 1 ч среднего АД примерно на 20–25% от исходного или диастолического АД до 100–110 мм рт.ст.

Течение и прогноз. При адекватной терапии прогноз благоприятный. В тяжёлых случаях гипертензивный криз осложняется комой, отёком лёгких, инсультом, тромбозом и эмболией различных артерий, острой почечной недостаточностью. Резкое снижение АД может привести к нарушению мозгового и коронарного кровообращения, инсульту или инфаркту миокарда.

ОСНОВНЫЕ НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ АРТЕРИАЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНЗИЙ

К ним относятся симптоматические (вторичные) и эссенциальная (первичная, гипертоническая болезнь) артериальные гипертензии. Доля гипертонической болезни составляет не менее 95% от всех артериальных гипертензий.

Симптоматические артериальные гипертензии

Симптоматические гипертензии — вторичные артериальные гипертензии, возникающие вследствие поражения органов и систем, регулирующих АД. Частота симптоматических гипертензий (по разным оценкам) составляет 5–25% всех артериальных гипертензий.

- **Этиология**.
  - † Поражения почек: острые и хронические гломерулонефриты и пиелонефриты, обструктивные нефропатии, поликистоз почек, заболевания соединительной ткани почек, диабетическая нефропатия, гидронефроз, врождённая гипоплазия почек, травмы почек, ренинсекретирующие опухоли, первичная задержка соли (например, синдром *Лиддла*).
  - † ЛС и экзогенные вещества, например пероральные контрацептивы, глюкокортикоиды, антидепрессанты, симпатомиметики, алкалоиды спорыньи, препараты лития, НПВС, циклоспорин, эритропоэтин, алкоголь, кокаин, пищевые продукты с тирамином в сочетании с ингибиторами моноаминоксидазы.
  - † Эндокринные заболевания: акромегалия, гипотиреоз, гиперкальциемия, гипертиреоз, синдром *Иценко–Кушинга*, альдостеронизм, врождённая гиперплазия надпочечников, феохромоцитома, вненадпочечниковая хромаффинома.
  - † Сосудистая патология: коарктация аорты и её основных ветвей, стеноз почечной артерии.
  - † Осложнения беременности.
  - † Систолические сердечно-сосудистые артериальные гипертензии (недостаточность аортального клапана, склероз аорты, артериовенозные фистулы, открытый артериальный проток.
  - † Неврологическая патология: повышение внутричерепного давления, опухоли мозга, энцефалиты, респираторный ацидоз, апноэ во время сна, острая порфирия, отравление свинцом, синдром *Гийена–Барре*.
- **Проявления**. Клиническая картина симптоматических артериальных гипертензий неспецифична и определяется поражением органов-мишеней.
  - † Поражение ЦНС: головная боль (основной симптом, часто при пробуждении и, как правило, в затылочной области), головокружение, нарушения зрения, преходящее нарушение мозгового кровообращения или инсульт, кровоизлияния в сетчатку или отёк соска зрительного нерва, двигательные расстройства и расстройства чувствительности.
  - † Признаки поражения сердца: сердцебиение, боли в грудной клетке, одышка (в связи с выраженными изменениями сердца при артериальной гипертензии у каждого второго пациента имеются сердечные симптомы), клинические проявления ИБС, дисфункция левого желудочка или сердечная недостаточность.

† Поражение почек: жажда, полиурия, никтурия, гематурия.

† Поражение периферических артерий: холодные конечности, перемежающаяся хромота (поэтому необходимо сравнение пульса на лучевых и бедренных артериях для определения разницы наполнения и времени прихода пульсовой волны).

- **Осложнения**. Исследование, проведённое Американской ассоциацией кардиологов (июнь 1998 г.), показало, что риск инфаркта миокарда и инсульта значительно уменьшается при снижении диастолического АД до 83 мм рт.ст. (а не до 90 мм рт.ст., как рекомендовали ранее).

Гипертоническая болезнь

Диагноз гипертонической болезни (эссенциальной, первичной артериальной гипертензии) устанавливают методом исключения вторичных (симптоматических) артериальных гипертензий. Определение «эссенциальная» означает, что стойко повышенное АД при гипертонической болезни составляет сущность (главное содержание) этой артериальной гипертензии. Каких-либо изменений в других органах, которые могли бы привести к артериальной гипертензии, при обычном обследовании не находят.

- **Частота** эссенциальной артериальной гипертензии составляет 95% всех артериальных гипертензий (при тщательном обследовании пациентов в специализированных стационарах эта величина снижается до 75%).

- **Генетические аспекты**.

  † Семейный анамнез. Позволяет выявить наследственную предрасположенность к гипертонической болезни полигенной природы.

  † Существует множество генетически детерминированных нарушений структуры и функции мембран клеток как возбудимого, так и невозбудимого типа в отношении транспорта Na^+ и Ca^{2+}.

- **Этиология** гипертонической болезни.

  † **Основная причина**: повторный, как правило, затяжной психоэмоциональный стресс. Стресс-реакция носит выраженный отрицательный эмоциональный характер.

  † **Главные факторы риска** (условия, способствующие развитию гипертонической болезни) представлены на рис. 22-39.

    ‡ Избыток Na^+ обусловливает (помимо прочего) два важных эффекта:

      § Усиление транспорта жидкости в клетки и их набухание. Набухание клеток стенок сосудов ведёт к их утолщению, сужению их просвета, повышению ригидности сосудов и снижению способности их к вазодилатации.

      § Повышение чувствительности миоцитов стенок сосудов и сердца к вазоконстрикторным факторам.

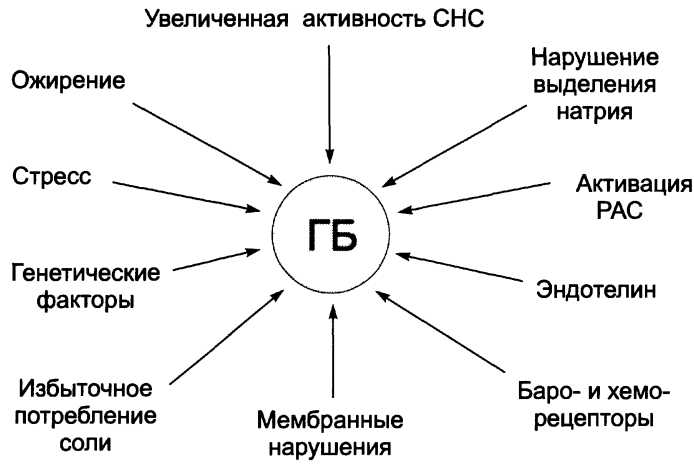


Рис. 22-39. Факторы, участвующие в развитии гипертонической болезни. ГБ — гипертоническая болезнь, РАС — ренин-ангиотензиновая система, СНС — симпатическая нервная система.

‡ Расстройства функций мембранных рецепторов, воспринимающих нейромедиаторы и другие БАВ, регулирующие АД. Это создаёт условие для доминирования эффектов гипертензивных факторов.

‡ Нарушения экспрессии генов, контролирующих синтез клетками эндотелия сосудорасширяющих агентов (оксида азота, простациклина, ПгЕ).

‡ Факторы окружающей среды. Наибольшее значение имеют профессиональные вредности (например, постоянный шум, необходимость напряжения внимания); условия проживания (включая коммунальные); интоксикация (особенно алкоголем, никотином, наркотиками); травмы мозга (ушибы, сотрясения, электротравма и др.).

‡ Индивидуальные характеристики организма.

§ Возраст. С возрастом (особенно после 40 лет) доминируют опосредованные диэнцефально-гипоталамической областью мозга (они участвуют в регуляции АД) гипертензивные реакции на различные экзо- и эндогенные воздействия.

§ Повышенная масса тела, высокий уровень холестерина в сыворотке крови, избыточная продукция ренина.

§ Особенности реакции ССС на раздражители. Заключаются в доминировании гипертензивных реакций на самые различные воздействия. Даже незначительные эмоциональные (особенно негативного характера) влияния, а также факторы внешней среды приводят к существенному повышению АД.

• **Классификация** гипертонической болезни

† В России принята классификация гипертонической болезни (классификация ВОЗ, 1978), представленная в табл. 22-6.

Таблица 22-6. Классификация гипертонической болезни

I стадия — повышение АД более 160/95 мм рт.ст. без органических изменений в сердечно-сосудистой системе
II стадия — повышение АД более 160/95 мм рт.ст. в сочетании с изменениями органов-мишеней (сердце, почки, головной мозг, сосуды глазного дна), обусловленными артериальной гипертензией, но без нарушения их функций
III стадия — артериальная гипертензия, сочетающаяся с поражением органов-мишеней (сердце, почки, головной мозг, глазное дно) с нарушением их функций

† Формы эссенциальной артериальной гипертензии.

‡ **Пограничная**. Разновидность эссенциальной артериальной гипертензии, наблюдающаяся у лиц молодого и среднего возраста, характеризующаяся колебаниями АД от нормы до 140/90–159/94 мм рт.ст. Нормализация АД происходит спонтанно. Признаки поражения органов-мишеней, типичные для эссенциальной артериальной гипертензии, отсутствуют. Пограничная артериальная гипертензия встречается примерно у 20–25% лиц; у 20–25% из них затем развивается эссенциальная артериальная гипертензия, у 30% пограничная артериальная гипертензия сохраняется многие годы или всю жизнь, у остальных АД со временем нормализуется.

‡ **Гиперадренергическая**. Характеризуется синусовой тахикардией, неустойчивым АД с преобладанием систолического компонента, потливостью, гиперемией лица, чувством тревоги, пульсирующими головными болями. Проявляется в начальном периоде заболевания (у 15% больных сохраняется и в дальнейшем).

‡ **Гипергидратационная** (натрий-, объёмзависимая). Проявляется отёчностью лица, параорбитальных областей; колебаниями диуреза с преходящей олигурией; при употреблении симпатолитиков — задержкой натрия и воды; бледными кожными покровами; постоянными распирающими головными болями.

‡ **Злокачественная**. Быстро прогрессирующее заболевание с повышением АД до очень высоких величин с нарушением зрения, развитием энцефалопатии, отёка лёгких, почечной недостаточности. Злокачественная эссенциальная артериальная гипертензия чаще развивается при симптоматических артериальных гипертензиях.

• **Основные звенья патогенеза** гипертонической болезни.

† **Стадия I гипертонической болезни**.

‡ Инициальный фактор патогенеза гипертонической болезни — развитие невротического состояния. Характеризуется активацией центрогенного нейрогенного звена патогенеза гипертонической болезни (рис. 22-40).

Центрогенный нейрогенный механизм включает:

‡ Формирование корково-подкоркового комплекса устойчивого возбуждения. Он включает симпатические ядра заднего отдела гипоталамуса, а

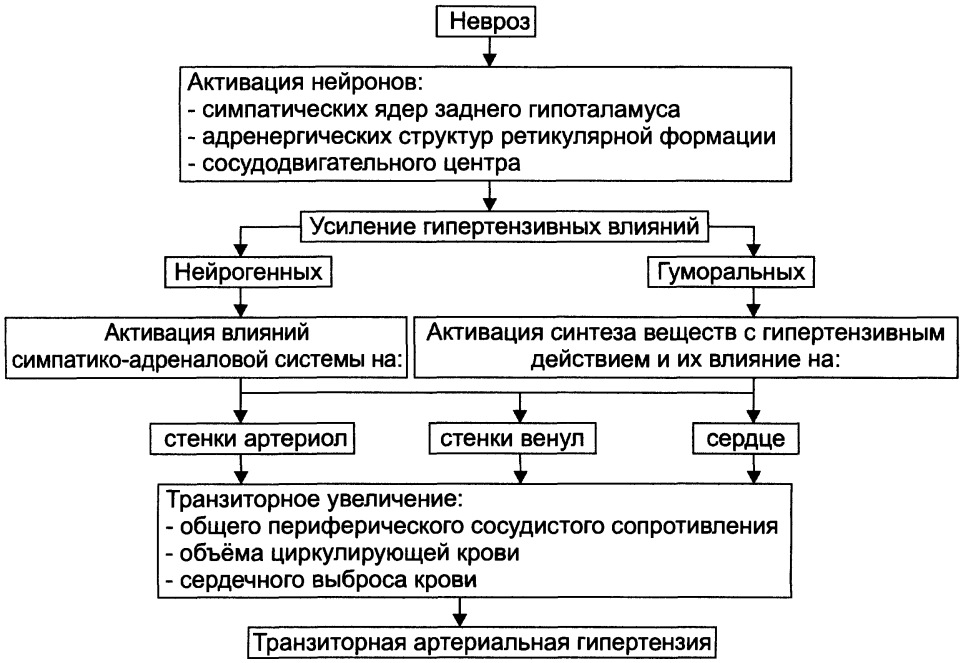


Рис. 22-40. Основные звенья патогенеза гипертонической болезни (стадия I).

также адренергические структуры ретикулярной формации и сосудодвигательного центра.

‡ Усиление прессорных (гипертензивных) влияний на ССС. Реализуется по двум взаимозависимым — нервному и гуморальному — каналам.

Нейрогенные гипертензивные эффекты заключаются в активации симпатических нервных влияний на стенку артериол, венул, вен и на сердце.

§ Артериолы. Происходит длительное сужение их просвета и повышение ОПСС. Уровень АД в этих условиях существенно увеличивается.

При хронически повышенной симпатической стимуляции развивается гипертрофия ГМК артериол. Это потенцирует артериальную гипертензию и приводит к дальнейшему сужению просвета.

§ Венулы и вены. Симпатические нервные влияния приводят к сужению просвета ёмкостных сосудов, увеличению притока венозной крови к сердцу и в связи с этим повышению ударного и сердечного выбросов.

§ Сердце. Катехоламины реализуют свои положительные хроно- и инотропные эффекты. Это потенцирует увеличение сердечного выброса и повышение АД.

Гуморальные гипертензивные эффекты характеризуется активацией образования и высвобождения БАВ с гипертензивным действием: АДГ (вазопрессина), адреналина, АКТГ и кортикостероидов (минерало- и глюкокортикоидов), T_3 и T_4, эндотелина.

‡ Реализацию действия указанных выше гуморальных агентов. Это параллельно с активацией симпатической нервной системы обеспечивает

повышение ОПСС, веноконстрикцию и увеличение (в связи с этим) возврата венозной крови к сердцу, увеличение ОЦК, увеличение сердечного выброса.

Эти эффекты закрепляют повышенный уровень АД или увеличивают его дополнительно.

‡ Нарастающая гипертрофия ГМК артериол и миокарда и развитие атеросклероза. Эти изменения являются результатом длительно повышенного АД. Они обусловливают нарушения кровообращения в органах и тканях (ишемию, венозную гиперемию), развитие гипоксии (в начале циркуляторного, а затем смешанного типа).

Данный этап развития гипертонической болезни обозначают как стадия I (стадия становления гипертонической болезни, или транзиторная). На этой стадии происходит повторное, преходящее, более или менее длительное повышение АД выше нормы, но признаки поражения внутренних органов отсутствуют.

† Стадия II гипертонической болезни

‡ Стабилизация АД на повышенном уровне. Механизмы реализации этой стадии гипертонической болезни приведены на рис. 22-41.

Стабилизацию АД на повышенном уровне обеспечивают рефлексогенный, эндокринный, гемический механизмы.

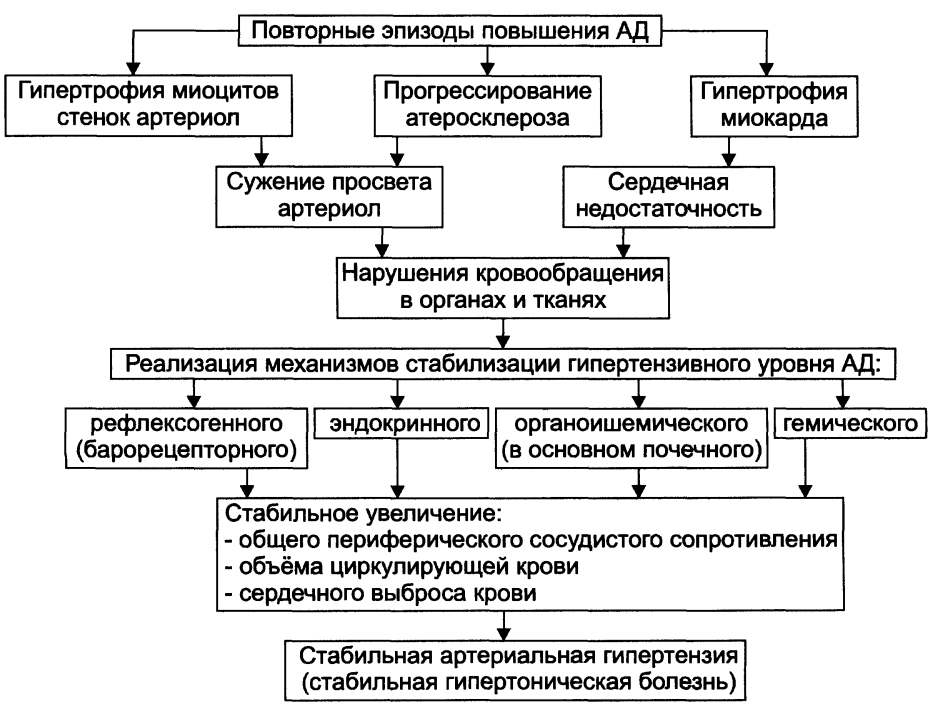


Рис. 22-41. Основные звенья патогенеза гипертонической болезни (стадия II).

§ Рефлексогенный (барорецепторный). Заключается в нарастающем снижении (или даже прекращении) афферентной депрессорной импульсации от барорецепторов дуги аорты, синокаротидной и других зон в адрес сосудодвигательного (прессорного) центра.

§ Эндокринный фактор. Характеризуется стимуляцией продукции и инкреции в кровь гормонов с гипертензивным действием.

§ Метаболический (гипоксический, органоишемический). Включает почечные гипертензивные механизмы (вазоренальный и ренопаренхиматозный) и органоишемические. Они проявляются появлением избытка БАВ с гипертензивным действием, уменьшением образования БАВ с гипотензивным эффектом.

§ Гемический. Заключается в развитии в связи с хронической гипоксией полицитемии (в основном за счёт значительного эритроцитоза) и повышенной вязкости крови (в связи с полицитемией и диспротеинемией).

Этот этап формирования гипертонической болезни обозначают как стадия II (стадия стабильной гипертензии).

На этой стадии регистрируются стабильно повышенное (гипертензивное) АД, а также признаки поражения тканей и внутренних органов (гипертрофия сердца, выраженный атеро- и артериосклероз, нефросклероз и др.).

† Стадия III гипертонической болезни

Проявляется органическими изменениями и характеризуется повреждением структурных элементов, грубыми расстройствами функций тканей и органов с развитием полиорганной недостаточности. Наиболее часто наблюдаются:

§ Выраженный атеро- и артериосклероз, приводящие к инфарктам в различных органах (наиболее часто — миокарда) и инсультам.

§ Кардиомиопатии. Одной из причин является нарушение сбалансированности роста структур миокарда — комплекс изнашивания гипертрофированного сердца.

§ Склеротическое поражение почек (первично-сморщенная почка). Это название указывает на первично-гипертензивный генез патологии почек при гипертонической болезни.

§ Дистрофические и склеротические изменения в других органах (мозге, эндокринных железах, сетчатке, сердце).

Описанный этап развития гипертонической болезни обозначают как стадия III гипертонической болезни, или стадия органных изменений.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНЗИЙ

Этиотропный, патогенетический и симптоматический принципы лечения артериальных гипертензий нашли отражение в программах, алгоритмах и рекомендациях ВОЗ, международных и национальных медицинских организаций. Осо-

бое значение при индивидуальной терапии как артериальных гипертензий, так и других заболеваний придается реализации принципов доказательной медицины.

ВОЗ и Международное общество гипертензии (1999) считают, что у лиц молодого и среднего возраста, а также у больных сахарным диабетом необходимо поддерживать АД на уровне 130/85 мм рт.ст. Следует добиваться снижения АД у лиц пожилого возраста до уровня 140/90 мм рт.ст. Вместе с тем необходимо помнить, что чрезмерное снижение АД при значительной длительности и выраженности заболевания может привести к гипоперфузии жизненно важных органов — головного мозга (гипоксия, инсульт), сердца (обострение стенокардии, инфаркт миокарда), почек (почечная недостаточность). Целью лечения артериальной гипертензии является не только снижение высокого АД, но также защита органов-мишеней, устранение факторов риска (отказ от курения, компенсация сахарного диабета, снижение концентрации холестерина в крови и избыточной массы тела) и как конечная цель — снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

План лечения артериальной гипертензии у каждого конкретного больного включает контроль АД и факторов риска, изменение образа жизни, лекарственную терапию.

Немедикаментозное лечение

Немедикаментозное лечение показано всем больным. У 40–60% пациентов с начальной стадией артериальной гипертензии при невысоких значениях АД оно нормализуется без применения ЛС. При выраженной артериальной гипертензии немедикаментозная терапия в комбинации с лекарственной способствует снижению дозы принимаемых ЛС и тем самым уменьшает риск их побочного действия.

Основные меры немедикаментозного воздействия при артериальной гипертензии включают диету, снижение избыточной массы тела, достаточную физическую активность, что достигается радикальным изменением образа жизни.

Диета

- Ограничение потребления поваренной соли менее 6 г/сут (но не менее 1–2 г/сут, поскольку в этом случае может произойти компенсаторная активация ренин-ангиотензиновой системы).
- Снижение в рационе доли углеводов и жиров, что весьма существенно для профилактики ИБС, вероятность которой при артериальной гипертензии увеличена (фактор риска). Считается, что уменьшение избыточной массы тела на 1 кг ведёт к снижению АД в среднем на 2 мм рт.ст.
- Увеличение в диете содержания ионов калия может способствовать снижению АД.
- Отказ или значительное ограничение приёма алкоголя (особенно при злоупотреблении им) также может способствовать снижению АД.

Физическая активность

Достаточная физическая активность циклического типа (ходьба, лёгкий бег, лыжные прогулки) при отсутствии противопоказаний со стороны сердца (ИБС), сосудов ног (облитерирующий атеросклероз), ЦНС (нарушения мозгового кровообращения) снижает АД, а при невысоких уровнях может и нормализовать его. При этом рекомендуют умеренность и постепенность в дозировании физических нагрузок. Нежелательны физические нагрузки с высоким уровнем эмоционального напряжения (соревновательные, гимнастика), а также изометрические усилия (подъём тяжестей). Механизмами, приводящими к снижению АД, считают уменьшение сердечного выброса, снижение ОПСС либо сочетание обоих механизмов.

Прочие методы

Сохраняют своё значение и другие методы лечения артериальной гипертензии: психологические (психотерапия, аутогенная тренировка, релаксация), акупунктура, массаж, физиотерапевтические методы (электросон, диадинамические токи, гипербарическая оксигенация), водные процедуры (плавание, душ, в том числе контрастный), фитотерапия (черноплодная рябина, настойка боярышника, пустырника, сборы с сушеницей болотной, боярышником, бессмертником, донником).

Одно из непременных условий эффективности лечения заключается в разъяснении пациенту с артериальной гипертензией особенностей течения болезни («Болезнь не излечивается, но АД эффективно снижается!»), длительности течения (хроническое у большинства пациентов), вовлечения органов-мишеней, возможных осложнений при отсутствии надлежащего контроля АД. Вместе с тем следует проинформировать пациента об эффективных современных антигипертензивных средствах, позволяющих добиться нормализации или снижения АД у 90–95% больных, к которым прибегают при отсутствии эффекта от немедикаментозной терапии.

Лекарственная терапия

Основные принципы лекарственного лечения формулируются в виде трёх тезисов.

- Начинать лечение мягкой артериальной гипертензии необходимо с малых доз ЛС.
- Следует применять комбинации препаратов для увеличения их эффективности и уменьшения побочного действия.
- Нужно использовать препараты длительного действия (12–24 ч при однократном приёме).

В настоящее время для лечения артериальной гипертензии применяют шесть основных групп препаратов: блокаторы медленных кальциевых каналов, диуретики, β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты (блокаторы ре-

цепторов) ангиотензина II, α-адреноблокаторы. Кроме того, широко используют препараты центрального действия (например, клонидин), средства с комбинированными эффектами (адельфан).

Лекарственную терапию проводят индивидуально по апробированным схемам и официальным рекомендациям.

Артериальные гипотензии

Артериальная гипотензия — снижение АД ниже 100/60 мм рт.ст. у мужчин и 95/60 мм рт.ст. у женщин (границы нормы при хорошем самочувствии и полной работоспособности).

ВИДЫ АРТЕРИАЛЬНЫХ ГИПОТЕНЗИЙ

Различают физиологическую и патологическую артериальные гипотензии.

Физиологическая артериальная гипотензия

- Индивидуальный вариант нормы (так называемое нормальное низкое АД).
- Артериальная гипотензия высокой тренированности (*спортивная* артериальная гипотензия).
- Адаптивная (компенсаторная) артериальная гипотензия (характерная для жителей высокогорья, тропиков, Заполярья).

Патологическая артериальная гипотензия

- **Острая**
  - † Коллапс (острая недостаточность кровообращения, возникающая вследствие острого снижения функции сердца, быстрого падения сосудистого тонуса и/или уменьшения ОЦК; проявляется резким снижением артериального и венозного давления, гипоксией головного мозга и угнетением жизненно важных функций организма). Подробнее см. главу 20 «Экстремальные состояния» и статью «Гипотензия ортостатическая» в приложении «Справочник терминов»).
  - † Продолжительное снижение систолического АД ниже 90 мм рт.ст., сопровождающееся анурией, симптомами нарушений периферического кровообращения и сознания, например при шоке. Подробнее см. в главе 20 «Экстремальные состояния».
- **Хроническая**
  - † Хроническая первичная артериальная гипотензия.

‡ Артериальная гипотензия нейроциркуляторная (с нестойким обратимым течением и выраженная стойкая форма — гипотоническая болезнь).

‡ Артериальная гипотензия ортостатическая идиопатическая (первичная вегетативная недостаточность).

† Хроническая вторичная (симптоматическая) артериальная гипотензия с ортостатическим синдромом или без него.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

По инициальному звену механизма развития выделяют нейрогенные, эндокринные и метаболические артериальные гипотензии (рис. 22-42).

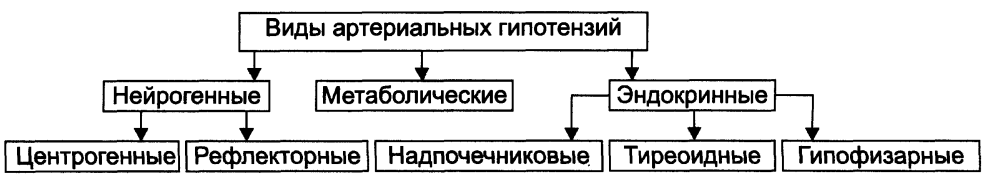


Рис. 22-42. Виды артериальных гипотензий по начальному (стартовому) звену патогенеза.

Нейрогенные артериальные гипотензии

Среди нейрогенных артериальных гипотензий выделяют гипотензии центрогенные и рефлекторные.

• Центрогенные артериальные гипотензии.

Основные звенья патогенеза центрогенной нейрогенной артериальной гипотензии представлены на рис. 22-43.

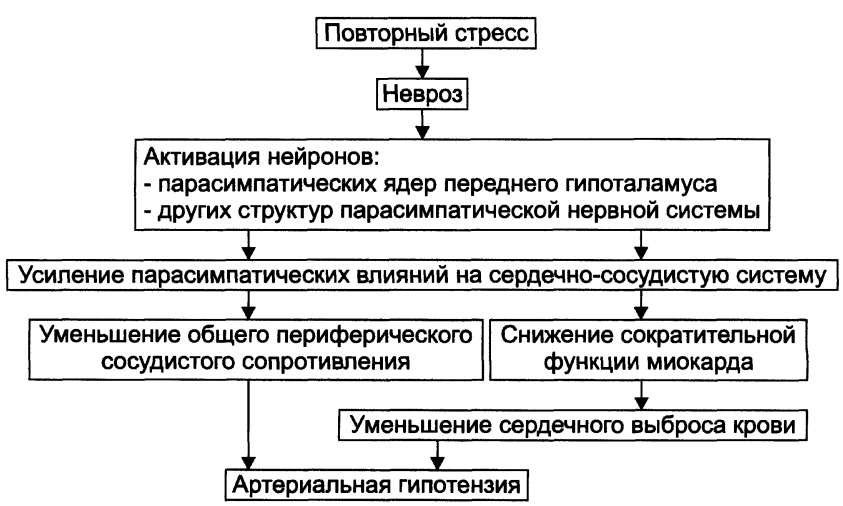


Рис. 22-43. Основные звенья патогенеза центрогенной нейрогенной артериальной гипотензии.

Нейрогенные гипотензии центрогенного генеза являются результатом либо функционального расстройства ВНД, либо органического повреждения мозговых структур, участвующих в регуляции АД.

† Артериальные гипотензии вследствие нарушений ВНД.

‡ Причина: длительный, повторный стресс, обусловленный необходимостью сдерживания двигательных и эмоциональных проявлений. Это приведёт к развитию невротического состояния.

‡ Механизм развития.

§ Перенапряжение (и срыв) ВНД — невроз. Он является инициальным звеном патогенеза гипотензии.

§ Невроз характеризуется формированием корково-подкоркового комплекса возбуждения. Оно распространяется на парасимпатические ядра переднего гипоталамуса и другие структуры парасимпатической нервной системы (например, на дорсальное двигательное ядро блуждающего нерва).

§ Активация парасимпатических влияний на ССС обусловливает снижение сократительной функции миокарда, сердечного выброса крови и тонуса резистивных сосудов. Развивается артериальная гипотензия.

Аргументом приведенным выше представлениям является большой удельный вес людей со слабым типом ВНД (с высокой частотой развития у них невротических состояний) среди больных артериальной гипотензией.

Считают, что именно такой механизм лежит в основе развития гипотонической болезни. При хроническом её течении включаются и другие патогенетические звенья, что способствует стабилизации АД на пониженном уровне или даже усугубляет степень его снижения.

† Артериальные гипотензии вследствие органических изменений в структурах мозга. Возникают при повреждении центральных (диэнцефально-гипоталамических) и периферических структур, участвующих в регуляции АД.

‡ Наиболее частые причины: травмы головного мозга (при его сотрясении или ушибах), нарушения мозгового кровообращения (ишемия, венозная гиперемия), дегенеративные изменения в веществе головного мозга (дегенерация нейронов экстрапирамидной системы, базальных ядер мозга, заднего ядра блуждающего нерва), нарушение выделения в кровь катехоламинов при физической нагрузке, изменении положения тела из горизонтального в вертикальное (в этом случае нередко развиваются ортостатические коллапсы и обмороки), синдром *Шая–Дрейджера*.

‡ Патогенез.

§ Снижение активности симпатико-адреналовой системы и выраженности её эффектов на ССС.

§ Относительное или абсолютное преобладание эффектов парасимпатической нервной системы на сердце и сосуды.

§ Снижение тонуса стенок артериол, ОПСС, сердечного выброса крови.

- Рефлекторные (рефлексогенные, проводниковые) центрогенные артериальные гипотензии.

† Причина: нарушение проведения эфферентных гипертензивных импульсов от сосудодвигательного центра продолговатого мозга к стенкам сосудов и сердцу. Наиболее часто это развивается при нейросифилисе, боковом амиотрофическом склерозе, сирингомиелии, периферических невропатиях различного генеза (например, диабетического, инфекционного, нейротоксического).

† Механизм развития. Заключается в значительном уменьшении или прекращении тонических влияний симпатической нервной системы на стенки сосудов и сердца. Это приводит к снижению ОПСС и соответственно — диастолического АД, а также к уменьшению сократительной функции сердца, величины сердечного выброса и систолического АД. В результате развивается артериальная гипотензия.

Эндокринные артериальные гипотензии

Общие звенья патогенеза артериальных гипотензий эндокринного генеза представлены на рис. 22-44.

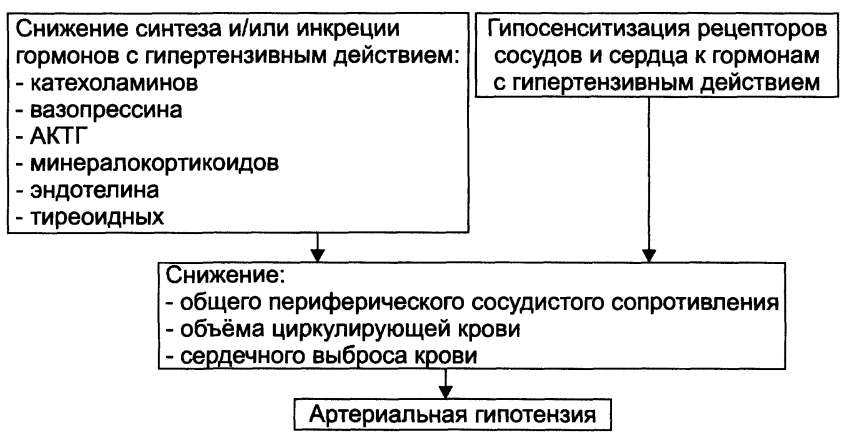


Рис. 22-44. Общие звенья патогенеза эндокринных артериальных гипотензий.

Различают артериальные гипотензии надпочечникового, гипофизарного, гипотиреоидного генеза.

- Артериальные гипотензии надпочечникового происхождения.

† Причины: гипотрофия коры надпочечников, опухоль коры надпочечников с разрушением паренхимы, кровоизлияние в надпочечник (один или оба), туберкулёзное поражение надпочечников, деструкция надпочечников в результате реакций иммунной аутоагрессии и травмы, приводящие к повреждению или разрушению надпочечников.

† Патогенез. Дефицит катехоламинов, минерало- и глюкокортикоидов и/или недостаточность их эффектов обусловливают снижение тонуса стенок артериол и ОПСС, ОЦК и сердечного выброса.

- Артериальные гипотензии при поражении гипофиза.

  † Причина: гипофункция гипофиза.

  † Патогенез. Развитие артериальной гипотензии при питуитарной недостаточности является результатом недостаточного эффекта вазопрессина, АКТГ, ТТГ, СТГ. В итоге гипофизарная недостаточность приводит к снижению тонуса артериол и ОПСС, ОЦК, сердечного выброса. В совокупности эти изменения обусловливают стойкое снижение и систолического, и диастолического АД.

- Артериальная гипотензия при гипотиреоидных состояниях.

  † Причина: дефицит T_3 и T_4 и/или их эффектов.

  † Механизмы развития.

    ‡ Брадикардия. Развивается вследствие снижения или отсутствия положительного хронотропного эффекта тиреоидных гормонов в связи с их дефицитом, снижения активности симпатико-адреналовой системы.

    ‡ Снижение величины сердечного выброса.

    ‡ Снижение тонуса стенок сосудов вследствие их дистрофических изменений и как результат — уменьшение ОПСС.

Метаболические артериальные гипотензии

Артериальные гипотензии, вызванные нарушением метаболизма веществ с гипо- и гипертензивным действием, встречаются редко.

- Возможные причины.

  † Дистрофические изменения в органах и тканях (например, при хронических интоксикациях, инфекциях, голодании). Это обусловливает снижение выработки и/или эффектов метаболитов с гипертензивным действием (например, эндотелина, ПгF, тромбоксана A_2, ангиотензиногена и др.), падение тонуса миоцитов стенок артериол, снижение сократительной функции миокарда.

  † Гипогидратация организма. Вызвана уменьшением объёма жидкости в организме в связи со снижением интенсивности метаболизма. Последний, как известно, сопровождается образованием воды.

- Патогенез. Основными звеньями патогенеза являются снижение тонуса ГМК стенок сосудов и вследствие этого — ОПСС, падение сократительной функции сердца, ведущее к уменьшению сердечного выброса крови, уменьшение содержания воды в организме, в том числе объёма циркулирующей жидкости. В совокупности указанные факторы обусловливают стойкое снижение АД ниже нормы — артериальную гипотензию.

НАРУШЕНИЯ РЕГИОНАРНОГО КРОВОТОКА

Многочисленные расстройства регионарного (периферического, местного, органотканевого) кровотока подразделяют на нарушения кровотока в сосудах среднего диаметра и расстройства крово- и лимфотока в сосудах микроциркуляторного русла (рис. 22-45).

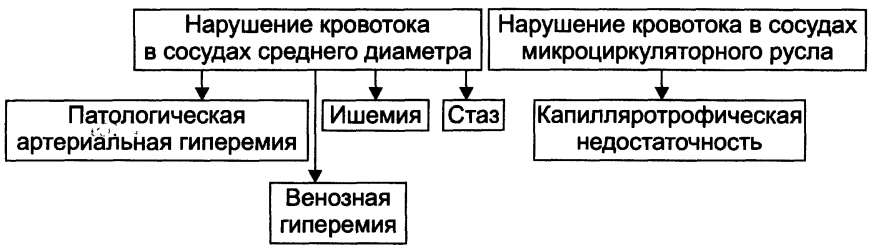


Рис. 22-45. Типовые формы патологии регионарного кровообращения.

Нарушения кровотока в сосудах среднего диаметра

К нарушениям кровообращения в сосудах среднего диаметра относятся патологическая артериальная гиперемия, венозная гиперемия, ишемия и стаз.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРЕМИЯ

Артериальная гиперемия — увеличение кровенаполнения и количества протекающей по сосудам органов и тканей крови в результате расширения артериол и артерий.

Причины

Причины артериальных гиперемий могут иметь различное происхождение и природу.

- По происхождению выделяют артериальные гиперемии, причинами которых являются эндогенные или экзогенные факторы.
  - † Экзогенные. Агенты, вызывающие артериальную гиперемию, действуют на орган или ткань извне. К ним относятся инфекционные (микроорганизмы и/или их эндо- и экзотоксины) и неинфекционные факторы различной природы.
  - † Эндогенные. Факторы, приводящие к артериальной гиперемии, образуются в организме [например, отложение солей и конкрементов в тканях почек, печени, подкожной клетчатке; образование избытка БАВ, вызывающих снижение тонуса ГМК артериол (вазодилатацию), — аденозина, Пг, кининов; накопление органических кислот — молочной, пировиноградной, кетоглутаровой].

- По природе причинного фактора выделяют артериальные гиперемии физического, химического и биологического генеза.
  - † Физические (например, механическое воздействие, очень высокая температура, электрический ток).
  - † Химические (например, органические и неорганические кислоты, щёлочи, спирты, альдегиды).
  - † Биологические (например, физиологически активные вещества, образующиеся в организме: аденозин, ацетилхолин, простациклин, оксид азота).

Механизмы возникновения

Расширение просвета малых артерий и артериол достигается за счёт реализации нейрогенного, гуморального и нейромиопаралитического механизмов или их сочетания.

- **Нейрогенный механизм**. Различают нейротоническую и нейропаралитическую разновидности нейрогенного механизма развития артериальной гиперемии.
  - † Нейротонический механизм. Заключается в преобладании эффектов парасимпатических нервных влияний (по сравнению с симпатическими) на стенки артериальных сосудов.
  - † Нейропаралитический механизм. Характеризуется снижением или отсутствием («параличом») симпатических нервных влияний на стенки артерий и артериол.
- **Гуморальный механизм**. Заключается в местном увеличении содержания вазодилататоров — БАВ с сосудорасширяющим эффектом (аденозина, оксида азота, ПгЕ, $ПгI_2$, кининов) и в повышении чувствительности рецепторов стенок артериальных сосудов к вазодилататорам.
- **Нейромиопаралитический механизм**.
  - † Характеризуется:
    - ‡ истощением запасов катехоламинов в синаптических везикулах варикозных терминалей симпатических нервных волокон в стенке артериол;
    - ‡ снижением тонуса ГМК артериальных сосудов.
  - † Причины.
    - ‡ Продолжительное действие на ткани или органы различных факторов физической или химической природы (например, тепла при применении грелок, согревающих компрессов, горчичников, лечебной грязи; диатермических токов).
    - ‡ Прекращение длительного давления на стенки артерий (например, асцитической жидкости, тугого бинта, давящей одежды).

Действие указанных факторов в течение длительного времени существенно снижает или полностью снимает миогенный и регуляторный (главным образом адренергический) тонус стенок артериальных сосудов. В связи с этим они расширяются, в них увеличивается количество протекающей артериальной крови.

Виды артериальных гиперемий

Существует физиологическая и патологическая артериальная гиперемия. Их различает два критерия — адекватность и адаптивность.

- Адекватность — соответствие артериальной гиперемии изменению функции и метаболизма в органах и тканях.
- Адаптивность — наличие (или отсутствие) приспособительного биологического значения артериальной гиперемии в каждом конкретном случае.

Физиологическая артериальная гиперемия

Физиологическая артериальная гиперемия адекватна воздействию и имеет адаптивное значение. Она может быть функциональной и защитно-приспособительной.

- Функциональная. Развивается в органах и тканях в связи с увеличением уровня их функционирования (например, гиперемия в сокращающейся мышце или в усиленно работающем органе).
- Защитно-приспособительная. Развивается при реализации защитных реакций и процессов (например, в очаге воспаления либо вокруг чужеродного трансплантата, зоны некроза или кровоизлияния). В этих случаях артериальная гиперемия способствует доставке в ткани кислорода, субстратов метаболизма, Ig, фагоцитов, лимфоцитов, других клеток и агентов, необходимых для реализации местных защитных и восстановительных реакций.

Патологическая артериальная гиперемия

Патологическая артериальная гиперемия не адекватна воздействию, не связана с изменением функции органа или ткани и играет дизадаптивную — повреждающую роль. Патологическая гиперемия сопровождается нарушениями кровоснабжения, микрогемоциркуляции, транскапиллярного обмена, иногда — кровоизлияниями и кровотечениями.

Примеры.

- Патологическая артериальная гиперемия головного мозга при гипертензивном кризе.
- Патологическая артериальная гиперемия различных органов и тканей, развивающаяся по нейромиопаралитическому механизму [например, в органах брюшной полости после асцита; в коже и мышцах конечности после снятия длительно наложенного жгута; в зоне хронического воспаления; в месте длительного (несколько часов) воздействия тепла — солнечного, при использовании грелки, горчичников; в регионе с симпатической денервацией].

Проявления артериальных гиперемий

Проявления артериальных гиперемий приведены на рис. 22-46.

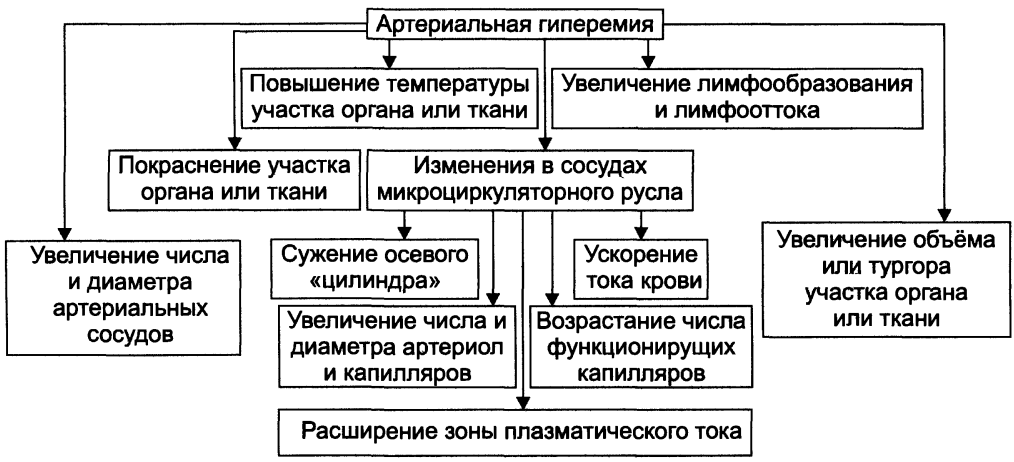


Рис. 22-46. Основные проявления артериальной гиперемии.

- Увеличение числа и диаметра артериальных сосудов в зоне артериальной гиперемии.
- Покраснение органа, ткани или их участка вследствие повышения притока артериальной крови, расширения просвета артериол и прекапилляров, увеличения числа функционирующих капилляров, «артериализации» венозной крови (т.е. повышения содержания HbO_2 в венозной крови).
- Повышение температуры тканей и органов в регионе гиперемии в результате притока более тёплой артериальной крови и повышения интенсивности обмена веществ.
- Увеличение лимфообразования и лимфооттока вследствие повышения перфузионного давления крови в сосудах микроциркуляторного русла.
- Увеличение объёма и тургора органа или ткани в результате возрастания их крове- и лимфонаполнения.
- Изменения в сосудах микроциркуляторного русла.
  - † Увеличение диаметра артериол и прекапилляров.
  - † Возрастание числа функционирующих капилляров (т.е. капилляров, по которым протекают плазма и форменные элементы крови).
  - † Ускорение тока крови по микрососудам.
  - † Уменьшение диаметра осевого «цилиндра» (потока клеток крови по центральной оси артериолы) и увеличение ширины потока плазмы крови с малым содержанием в ней форменных элементов вокруг этого «цилиндра». Причина: увеличение центростремительных сил и отбрасывание клеток

крови к центру просвета сосудов в связи с ускорением тока крови в условиях артериальной гипертензии.

Последствия артериальных гиперемий

Последствия артериальной гиперемии приведены на рис. 22-47.

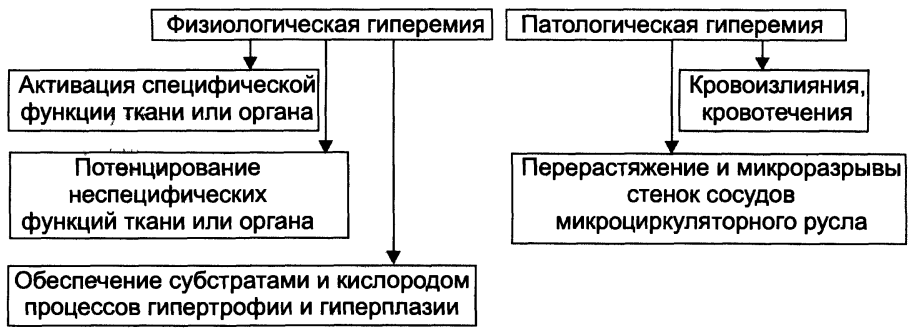


Рис. 22-47. Последствия артериальной гиперемии.

- При физиологических разновидностях артериальной гиперемии отмечается активация специфической функции (функций) органа или ткани и потенцирование неспецифических их функций и процессов.

  Примеры: активация местного иммунитета (в связи с повышением притока с артериальной кровью Ig, лимфоцитов, фагоцитирующих клеток и других агентов), ускорение пластических процессов, увеличение лимфообразования и лимфооттока от тканей.

  † Обеспечение гипертрофии и гиперплазии структурных элементов тканей продуктами обмена веществ и кислородом.

  Достижение именно этих эффектов артериальных гипертензий становится целью при проведении лечебных мероприятий (например, при применении компрессов, горчичников, физиотерапевтических процедур; инъекциях сосудорасширяющих ЛС; при хирургических вмешательствах по пересечению симпатических нервных стволов или иссечению симпатических ганглиев при некоторых формах стенокардии и др.), направленных на индуцирование гиперемии. Это применяется при повреждении органов и тканей, их ишемии, нарушении трофики и пластических процессов в них, снижении активности «местного иммунитета».

- При патологических вариантах артериальной гиперемии, как правило, наблюдаются перерастяжение и микроразрывы стенок сосудов микроциркуляторного русла, микро- и макрокровоизлияния в ткани, кровотечения (наружные и/или внутренние).

  Устранение или предупреждение этих негативных последствий является целью терапии патологических разновидностей артериальной гиперемии.

ВЕНОЗНАЯ ГИПЕРЕМИЯ

Венозная гиперемия — увеличение кровенаполнения, но при уменьшении количества протекающей по сосудам ткани или органа крови. В отличие от артериальной гиперемии развивается в результате замедления или прекращения оттока венозной крови по сосудам.

Причины

Основной причиной венозной гиперемии является механическое препятствие оттоку венозной крови от тканей или органа. Это может быть результатом сужения просвета венулы или вены при её компрессии (опухолью, отёчной тканью, рубцом, жгутом, тугой повязкой) и обтурации (тромбом, эмболом, опухолью); сердечной недостаточности; низкой эластичности венозных стенок, сочетающейся с образованием в них расширений (варикозов) и сужений.

Проявления

Проявления венозной гиперемии приведены на рис. 22-48.

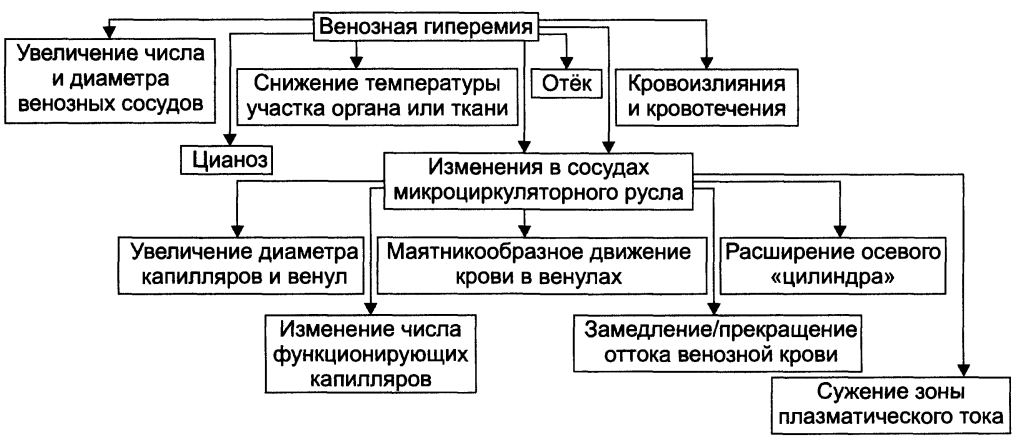


Рис. 22-48. Проявления венозной гиперемии.

- Увеличение числа и диаметра просвета венозных сосудов в регионе гиперемии.
- Цианоз ткани или органа вследствие увеличение в них количества венозной крови и понижения содержания в венозной крови HbO_2. Последнее является результатом утилизации кислорода тканью из крови в связи с медленным её током по капиллярам.
- Снижение температуры тканей или органов в зоне венозного застоя в результате увеличения объёма в них более холодной (в сравнении с артериальной) венозной крови и уменьшения интенсивности тканевого метаболизма (является результатом снижения притока артериальной крови к тканям в регионе венозной гиперемии).

- Отёк ткани или органа происходит вследствие увеличения внутрисосудистого давления в капиллярах, посткапиллярах и венулах. При длительной венозной гиперемии отёк потенцируется за счёт включения его осмотического, онкотического и мембраногенного патогенетических факторов (см. «Отёк» в главе 11 «Нарушения баланса воды»).
- Кровоизлияния в ткани и кровотечения (внутренние и наружные) в результате перерастяжения и микроразрывов стенок венозных сосудов (посткапилляров и венул).
- Изменения в сосудах микроциркуляторного русла.
  - † Увеличение диаметра капилляров, посткапилляров и венул в результате растяжения стенок микрососудов избытком венозной крови.
  - † Возрастание числа функционирующих капилляров на начальном этапе венозной гиперемии (в результате оттока венозной крови по ранее нефункционирующим капиллярным сетям) и снижение — на более поздних (в связи с прекращением тока крови в результате образования микротромбов и агрегатов клеток крови в посткапиллярах и венулах).
  - † Замедление (вплоть до прекращения) оттока венозной крови.
  - † Значительное расширение диаметра осевого «цилиндра» и исчезновение полосы плазматического тока в венулах и венах.
  - † «Маятникообразное» движение крови в венулах и венах — «туда-обратно»:
    - ‡ «Туда» — от капилляров в венулы и вены. Причина: проведение систолической волны сердечного выброса крови.
    - ‡ «Обратно» — от вен к венулам и капиллярам. Причина: «отражение» потока венозной крови от механического препятствия (тромба, эмбола, суженного участка венулы).

Патогенные эффекты венозной гиперемии

Венозная гиперемия оказывает повреждающее действие на ткани и органы за счёт ряда патогенных факторов.

- Основные патогенные факторы: гипоксия (циркуляторного типа в начале процесса, а при длительном течении — смешанного типа), отёк ткани (в связи с увеличением гемодинамического давления на стенку венул и вен), кровоизлияния в ткани (в результате перерастяжения и разрывов стенок посткапилляров и венул) и кровотечения (внутренние и наружные).
- Последствия: снижение специфической и неспецифических функций органов и тканей, гипотрофия и гипоплазия структурных элементов тканей и органов, некроз паренхиматозных клеток и развитие соединительной ткани (склероз, цирроз) в органах.

ИШЕМИЯ

Ишемия — несоответствие между притоком к тканям и органам артериальной крови и потребностью в ней. При этом потребность в кровоснабжении всегда выше реального притока крови по артериям.

Причины

Причины ишемии могут иметь различное происхождение и природу.

- По природе причины ишемии делят на физические, химические и биологические.
  - † Физические факторы: сдавление артериальных сосудов (например, опухолью, рубцовой тканью, инородным телом, жгутом), сужение или закрытие просвета изнутри (например, тромбом, эмболом, атеросклеротической бляшкой), действие чрезмерно низкой температуры.
  - † Химические факторы. Многие химические соединения обладают способностью вызывать сокращение ГМК артериальных сосудов и сужение их просвета. Примеры: никотин, ряд ЛС (мезатон, эфедрин, препараты адреналина, АДГ, ангиотензины).
  - † Биологические факторы: БАВ с сосудосуживающими эффектами (например, катехоламины, ангиотензин II, АДГ, эндотелин), БАВ микробного происхождения: их экзо- и эндотоксины, метаболиты с вазоконстрикторным действием.
- По происхождению выделяют ишемии, причина которых имеет эндогенное или экзогенное происхождение (инфекционное и неинфекционное).

Механизмы возникновения ишемии

Механизмы возникновения ишемии представлены на рис. 22-49.

Механизмы, обусловливающие преимущественное снижение притока артериальной крови к тканям и органам: нейрогенный, гуморальный и механический.

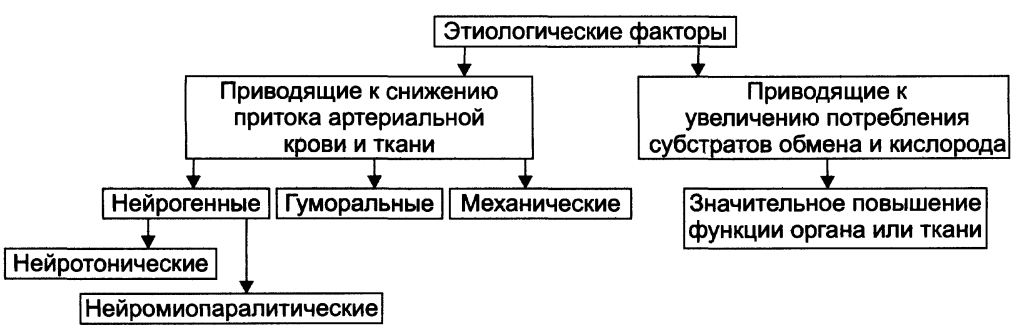


Рис. 22-49. Механизмы возникновения ишемии.

- Нейрогенный механизм (нейротонический и нейропаралитический).

  † Нейротонический. Характеризуется преобладанием эффектов симпатической нервной системы на стенки артериол в сравнении с парасимпатической. Это сопровождается повышенным выбросом норадреналина из адренергических терминалей.

  Причины: активация симпатических влияний на ткани и органы (например, при различных вариантах стресса, действии на ткани низкой температуры, механической травмы, химических веществ) и повышение адренореактивных свойств стенок артериол (например, при сенсибилизации их к вазоконстрикторным агентам — в условиях повышенного уровня Ca^{2+} или цАМФ в миоцитах).

  † Нейропаралитический. Характеризуется устранением или снижением («параличом») парасимпатических влияний на стенки артериол.

  Причина. Торможение или блокада проведения нервных импульсов по парасимпатическим волокнам к артериолам (и в связи с этим — высвобождения ацетилхолина из терминальных нервных волокон в стенках артерий, артериол и прекапилляров). Такая ситуация может наблюдаться при невритах, механических травмах, развитии опухолей, хирургическом удалении ганглиев или пересечении парасимпатических нервов.

- Гуморальный механизм. Заключается в увеличении содержания в тканях веществ с вазоконстрикторным действием (например, ангиотензина II, АДГ, тромбоксана A_2, адреналина, ПгF) и чувствительности рецепторов стенок артериол к агентам с сосудосуживающим действием (например, при увеличении в тканях $[Ca^{2+}]$ или $[Na^{+}]$).

- Этиологический фактор механического характера. Характеризуется наличием механического препятствия движению крови по артериальным сосудам.

  - Причины: сдавление (компрессия) артериального сосуда опухолью, рубцом, отёчной тканью, жгутом и уменьшение (вплоть до полного закрытия — обтурации) просвета артериолы (например, тромбом, агрегатом клеток крови, эмболом).

  - Эмбол и эмболия.

Эмбол — образование, циркулирующее в полостях сердца, кровеносных или лимфатических сосудах и в норме в них не встречающееся.

---

  † По происхождению различают эндогенные и экзогенные эмболы, а по локализации в сосудах — артериальные и венозные.

    ‡ Экзогенные. Чаще всего — пузырьки воздуха (попадающие в крупные вены при их ранении) и инородные тела (например, осколки пули или ЛС на масляной основе при их введении в холодном состоянии).

    ‡ Эндогенные.

      § Фрагменты тромбов (тромбоэмболы).

§ Кусочки жировой ткани или кости, образующиеся при размозжении органов или переломах трубчатых костей.

§ Небольшие фрагменты распадающейся опухолевой или разрушенной нормальной ткани.

§ Конгломераты микробных клеток, много- и одноклеточные паразиты.

§ Пузырьки газов, в норме растворённых в плазме крови, но образующихся при быстром переходе от более высокого барометрического давления к более низкому — при разгерметизации самолетов или космических аппаратов, а также при быстром подъёме с больших глубин.

‡ Артериальные эмболы. Закупоривают артериальные сосуды большого круга кровообращения (попадают из лёгочных вен или левых камер сердца), малого круга (заносятся из правых камер сердца или вен большого круга кровообращения).

‡ Венозные. Часто эмболы обнаруживают в мелких венозных сосудах воротной вены.

† Эмболия — циркуляция в кровеносном или лимфатическом русле образования, в норме в нём не встречающегося, и закрытие либо сужение им кровеносного или лимфатического сосуда.

Механизмы возникновения ишемии, обусловливающие преимущественно значительное увеличение потребления тканями кислорода и/или субстратов обмена веществ. При этом потребность в кислороде и субстратах метаболизма превышает уровень их реальной доставки к тканям.

- Наиболее частая причина: значительное повышение функции органа или ткани и возрастание в связи с этим интенсивности метаболизма в них.
- Примеры.

† Ишемия мышц (включая и миокард) при интенсивной и длительной физической нагрузке.

† Гиперфункция миокарда правого желудочка сердца при тромбоэмболии легочной артерии.

† Ишемия миокарда при остром значительном повышении уровня АД (например, в условиях гипертензивного криза) и эмоциональном стрессе.

В последнем случае работа сердца значительно возрастает под влиянием избытка катехоламинов, вызывающих положительный хроно- и инотропный эффекты. В этих условиях увеличивается и приток крови к миокарду по коронарным артериям. Однако работа миокарда (и в соответствии с этим потребность в кровоснабжении) возрастает в большей мере. Развивается ишемия миокарда, проявляющаяся приступом стенокардии, а нередко гибелью ишемизированного участка сердца (инфаркт миокарда).

Одновременно, как правило, выявляются и признаки сужения артериальных сосудов сердца в связи с развитием атеросклеротических изменений в них.

Проявления ишемии

Проявления ишемии представлены на рис. 22-50.

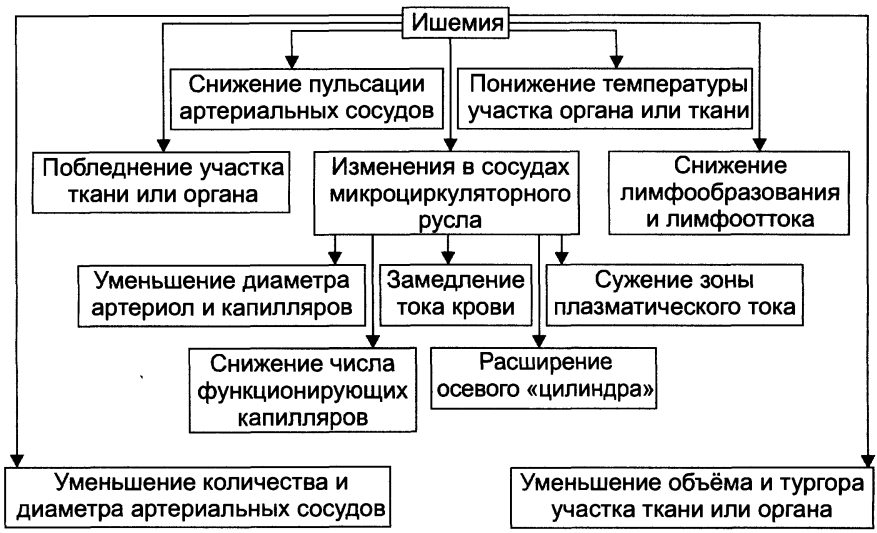


Рис. 22-50. Проявления ишемии.

Последствия ишемии

Основные последствия ишемии, развивающиеся под влиянием гипоксии и многочисленных БАВ, представлены на рис. 22-51.

- Характер, выраженность и масштаб последствий ишемии зависят от многих факторов. Наиболее значимыми являются:
  - † Скорость развития ишемии (чем она выше, тем более значительна степень повреждения тканей).
  - † Диаметр поражённой артерии или артериолы (чем он больше, тем тяжелее поражение).
  - † «Чувствительность» ткани или органа к ишемии (она особенно высока у ткани мозга, сердца, почек).
  - † Значение ишемизированного органа или ткани для организма (ишемия таких органов, как мозг, сердце, почки, может привести к гибели организ-

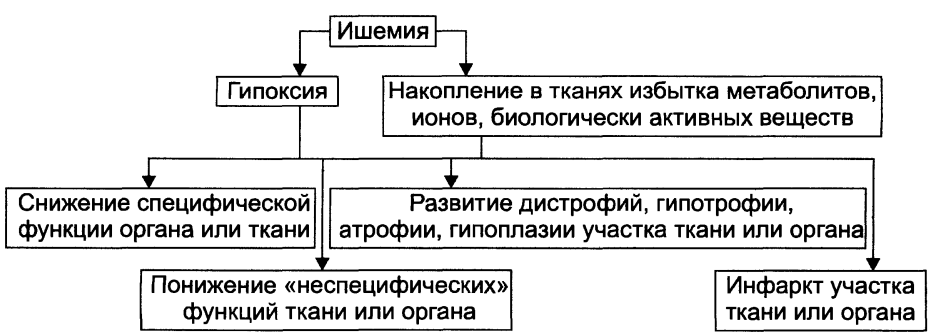


Рис. 22-51. Основные последствия ишемии.

ма. В отличие от этого, ишемия участка кожи или какой-либо скелетной мышцы совместима с жизнью).

† Степень развития коллатеральных сосудов и скорость включения или активации коллатерального кровотока в ткани или органе.

Коллатеральный кровоток — система кровообращения в сосудах вокруг ишемизированного участка ткани и в нём самом.

---

† Включению (или возрастанию) коллатерального кровообращения способствуют наличие градиента давления крови выше и ниже суженного участка сосуда, накопление в зоне ишемии БАВ с сосудорасширяющим действием (аденозина, ацетилхолина, Пг, кининов и др.), активация местных парасимпатических влияний (способствующих расширению коллатеральных артериол) и высокая степень развития сосудистой сети (коллатералей) в поражённом органе или ткани.

† Группы органов и тканей в зависимости от степени развития артериальных сосудов и анастомозов между ними.

‡ С абсолютно достаточной коллатеральной сетью: скелетная мускулатура, брыжейка кишечника, лёгкие. В указанных образованиях совокупный просвет коллатеральных сосудов равен или превышает диаметр магистральной артерии. В связи с этим прекращение кровотока по ней не вызывает выраженной ишемии тканей в регионе кровоснабжения данной артерии.

‡ С абсолютно недостаточными коллатералями: миокард, почки, головной мозг, селезёнка. В этих органах суммарный просвет коллатеральных артерий значительно меньше диаметра магистральной артериальной ветви. В связи с этим окклюзия её приводит к выраженной ишемии или инфаркту ткани.

‡ С относительно достаточными (недостаточными) коллатералями: стенки кишечника, желудка, мочевого пузыря, кожа, надпочечники. В них совокупный просвет коллатеральных сосудов в более или менее выраженной степени меньше диаметра магистральной артерии. Окклюзия крупного артериального ствола в этих органах сопровождается большей или меньшей степенью их ишемии.

СТАЗ

Стаз — значительное замедление или прекращение тока крови и/или лимфы в сосудах органа или ткани.

Причины

- Ишемия и венозная гиперемия. Они приводят к стазу вследствие существенного замедления кровотока (при ишемии в связи со снижением притока артериальной крови, при венозной гиперемии в результате замедления или прекращения её оттока) и создания условий для образования и/или активации веществ, обусловливающих склеивание форменных элементов крови, формирования из них агрегатов и тромбов.
- Проагреганты — факторы, вызывающие агрегацию и агглютинацию форменных элементов крови.

Патогенез

Патогенез стаза представлен на рис. 22-52.

На финальном этапе стаза всегда происходит процесс агрегации и/или агглютинации форменных элементов крови, что приводит к сгущению крови и снижению её текучести. Этот процесс активируют проагреганты, катионы и высокомолекулярные белки.

- Проагреганты (тромбоксан A_2, аденозиндифосфат, ПгF, ПгE, катехоламины, АТ к форменным элементам крови) вызывают адгезию, агрегацию, агглютинацию форменных элементов крови с последующим их лизисом и высвобождением из них БАВ (в том числе проагрегантов, потенцирующих реакции агрегации и агглютинации).
- Катионы. K^+, Ca^{2+}, Na^+, Mg^{2+} высвобождаются из клеток крови, повреждённых стенок сосудов и тканей. Адсорбируясь на цитолемме форменных элементов крови, избыток катионов нейтрализует их отрицательный поверхностный заряд или даже меняет его на обратный. И если неповреждённые клетки (благодаря отрицательному заряду) «отталкиваются» друг от друга, то повреждённые клетки («нейтрализованные») образуют агрегаты. Ещё более активно агрегируют «перезаряженные» клетки крови. Имея положительный поверхностный заряд, они сближаются с «нейтрализованными» клетками и особенно с повреждёнными (имеющими отрицательный заряд), формируя агрегаты, адгезирующие на интиме сосудов.
- Высокомолекулярные белки (например, γ-глобулины, фибриноген) снимают поверхностный заряд неповреждённых клеток (соединяясь с отрицательно заряженной поверхностью клеток с помощью аминогрупп, имеющих положительный заряд) и потенцируют агрегацию форменных элементов крови и адгезию их конгломератов к стенке сосуда (достигается в результате фиксации большого числа белковых мицелл, обладающих адгезивными свойствами, на поверхности форменных элементов крови).

Рис. 22-52. Основные звенья патогенеза стаза.

Виды стаза

Все разновидности стаза подразделяют на первичные и вторичные.

- Первичный (истинный) стаз. Формирование стаза первично начинается с активации форменных элементов крови и выделения ими большого количества проагрегантов и/или прокоагулянтов. На следующем этапе форменные элементы агрегируют, агглютинируют и прикрепляются к стенке микрососуда. Это и вызывает замедление или остановку кровотока в сосудах.
- Вторичный стаз (ишемический и застойный).
  - † Ишемический стаз развивается как исход тяжёлой ишемии в связи со снижением притока артериальной крови, замедлением скорости её тока, турбулентным его характером. Это и приводит к агрегации и адгезии клеток крови.
  - † Застойный (венозно-застойный) вариант стаза является результатом замедления оттока венозной крови, сгущения её, изменения физико-химических свойств, повреждения форменных элементов крови (в частности, в связи с гипоксией). В последующем клетки крови адгезируют друг с другом и со стенкой микрососудов.

Проявления стаза

При стазе происходят характерные изменения в сосудах микроциркуляторного русла:

- уменьшение внутреннего диаметра микрососудов при ишемическом стазе,
- увеличение просвета сосудов микроциркуляторного русла при застойном варианте стаза,
- большое количество агрегатов форменных элементов крови в просвете сосудов и на их стенках,
- микрокровоизлияния (чаще при застойном стазе).

В то же время проявления ишемии или венозной гиперемии могут перекрывать проявления стаза.

Последствия стаза

При быстром устранении причины стаза ток крови в сосудах микроциркуляторного русла восстанавливается и в тканях не развивается каких-либо существенных изменений.

Длительный стаз приводит к развитию дистрофических изменений в тканях, нередко — к гибели участка ткани или органа (инфаркт).

Нарушение крово- и лимфообращения в сосудах микроциркуляторного русла

Микроциркуляция — упорядоченное движение крови и лимфы по микрососудам, транскапиллярный перенос плазмы и форменных элементов крови, перемещение жидкости во внесосудистом пространстве.

Микроциркуляторное русло. Совокупность артериол, капилляров и венул составляет структурно-функциональную единицу сердечно-сосудистой системы — микроциркуляторное (терминальное) русло. Терминальное русло организовано следующим образом: от терминальной артериолы отходит метартериола, распадающаяся на образующие сеть анастомозирующие истинные капилляры; венозная часть капилляров открывается в посткапиллярные венулы. В месте отделения капилляра от артериол имеется прекапиллярный сфинктер — скопление циркулярно ориентированных ГМК. Сфинктеры контролируют локальный объём крови, проходящий через истинные капилляры; объём же крови, проходящей через терминальное сосудистое русло в целом, определяется тонусом ГМК артериол. В микроциркуляторном русле присутствуют артериоловенулярные анастомозы, связывающие артериолы непосредственно с венулами или мелкие артерии с мелкими венами (юкстакапиллярный кровоток). Стенка сосудов анастомоза содержит много ГМК. Артериовенозные анастомозы в большом количестве присутствуют в некоторых участках кожи, где они играют важную роль в терморегуляции (мочка уха, пальцы). К микроциркуляторному руслу относят также мелкие лимфатические сосуды и межклеточное пространство.

ПРИЧИНЫ РАССТРОЙСТВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Многочисленные причины, вызывающие разнообразные нарушения микроциркуляции, объединяют в три группы.

- Расстройства центрального и регионарного кровообращения. К наиболее значимым относят сердечную недостаточность, патологические формы артериальной гиперемии, венозную гиперемию, ишемию.
- Изменения вязкости и объёма крови и лимфы. Развиваются вследствие гемоконцентрации и гемодилюции.
  - † Гемо(лимфо)концентрация. Причины: гипогидратация организма с развитием полицитемической гиповолемии, полицитемия, гиперпротеинемия (преимущественно гиперфибриногенемия).
  - † Гемо(лимфо)дилюция. Причины: гипергидратация организма с развитием олигоцитемической гиперволемии, панцитопения (уменьшение количества всех форменных элементов крови), повышенная агрегация и агглютинация форменных элементов крови (приводит к значительному повышению вязкости крови), ДВС-синдром.
- Повреждение стенок сосудов микроциркуляторного русла. Обычно наблюдается при атеросклерозе, воспалении, циррозах, опухолях и др.

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Выделены три группы типовых форм нарушения микроциркуляции: внутрисосудистые (интраваскулярные), чресстеночные (трансмуральные) и внесосудистые (экстраваскулярные). Расстройства микроциркуляции приводят к капилляротрофической недостаточности.

Внутрисосудистые нарушения микроциркуляции

Типовые формы интраваскулярных (внутрисосудистых) расстройств микроциркуляции перечислены на рис. 22-53.

Рис. 22-53. Типовые формы интраваскулярных расстройств микроциркуляции.

- Замедление (вплоть до стаза) тока крови и/или лимфы.
  - † Наиболее частые причины.
    - ‡ Расстройства гемо- и лимфодинамики (например, при сердечной недостаточности, венозной гиперемии, ишемии).
    - ‡ Увеличение вязкости крови и лимфы [в результате гемо(лимфо)концентрации при длительной рвоте, диарее, плазморрагии при ожогах, полицитемии, гиперпротеинемии, агрегации клеток крови, внутрисосудистом её свёртывании, микротромбозе].
    - ‡ Значительное сужение просвета микрососудов (вследствие сдавления их опухолью, отёчной тканью, образования в них тромбов, попадания эмбола, набухания или гиперплазии эндотелиальных клеток, образования атеросклеротической бляшки и т.п.).
  - † Проявления. Сходны с наблюдающимися в сосудах микроциркуляторного русла при венозной гиперемии, ишемии или стазе.
- Ускорение кровотока.
  - † Основные причины.
    - ‡ Нарушения гемодинамики (например, при артериальной гипертензии, патологической артериальной гиперемии или сбросе артериальной крови в венозное русло через артериоловенулярные шунты).
    - ‡ Снижение вязкости крови вследствие гемодилюции (при водном отравлении); гипопротеинемии, почечной недостаточности (при олигурической или анурической стадии); панцитопении.
- Нарушение ламинарности (турбулентность) тока крови и/или лимфы.
  - † Наиболее частые причины.
    - ‡ Изменения вязкости и агрегатного состояния крови (в результате образования агрегатов клеток крови при полицитемии, значительном увеличении числа форменных элементов крови выше нормы или гиперфибриногенемии; при формировании микротромбов).
    - ‡ Повреждение стенок микрососудов или нарушение гладкости их (при васкулитах, гиперплазии клеток эндотелия, артериосклерозе, фиброзных изменениях в различных слоях сосудистых стенок, развитии в них опухолей и т.п.).

- Увеличение юкстакапиллярного тока крови. Происходит вследствие открытия артериоловенулярных шунтов и сброса крови из артериол в венулы, минуя капиллярную сеть микроциркуляторного русла.

  † Причина: спазм ГМК артериол и закрытие прекапиллярных сфинктеров при значительном увеличении уровня катехоламинов в крови (например, при гиперкатехоламиновом кризе у пациентов с феохромоцитомой), чрезмерном повышении тонуса симпатической нервной системы (например, в условиях стресса), гипертензивном кризе (например, у пациентов с гипертонической болезнью).

  † Проявления: ишемия в регионе сброса крови из артериол в венулы, открытие и/или увеличение диаметра артериоловенулярных шунтов, Турбулентный характер тока крови в местах ответвлений и входов в венулы шунтирующих сосудов (обусловлен тем, что артериоловенулярные шунты отходят от артериол и впадают в венулы, как правило, под значительным углом; это сопровождается соударением форменных элементов крови друг с другом и стенкой сосуда, что приводит к выделению проагрегантов и прокоагулянтов, к образованию агрегатов и тромбов).

Трансмуральные нарушения микроциркуляции

Перемещение через стенку микрососуда может относиться либо к жидкой части крови (в этом случае говорят о проницаемости), либо к клеточным элементам (в этом случае говорят об эмиграции). В соответствии с преобладанием проницаемости или эмиграции трансмуральные нарушения микроциркуляции подразделяют на две категории: нарушения проницаемости и нарушения эмиграции.

- **Нарушения проницаемости**. При различных патологических состояниях объём перемещения плазмы крови и/или лимфы через стенку сосуда может возрастать либо уменьшаться.

  † Увеличение проницаемости.

  ‡ Основные причины повышения проницаемости стенок микрососудов приведены на рис. 22-54.

  ‡ Последствия. Повышение проницаемости сосудистой стенки потенцирует механизмы перемещения жидкости: фильтрацию (транспорт жидкости по градиенту гидростатического давления); трансцитоз (энергозависимый пиноцитоз); диффузию (перенос жидкости без затрат энергии); осмос (направленную диффузию жидкости по градиенту осмотического давления).

  † Уменьшение проницаемости.

  ‡ Причины: утолщение и/или уплотнение стенок сосудов либо нарушение энергообеспечения внутриклеточных процессов.

  ‡ Последствия. Снижение эффективности механизмов перемещения жидкости: фильтрации, диффузии, трансцитоза, осмоса.

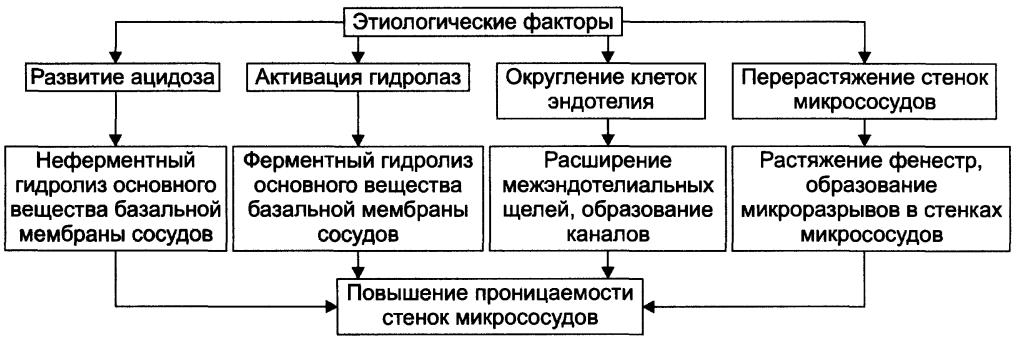


Рис. 22-54. Основные причины повышения проницаемости стенок микрососудов.

- **Нарушения эмиграции.** При различных патологических состояниях перемещение форменных элементов крови через стенку сосуда может возрастать либо уменьшаться.

  Эмиграция лейкоцитов через стенку микрососудов осуществляется и в норме. К патологии же относят чрезмерную эмиграцию лейкоцитов, а также выход из крови тромбоцитов и эритроцитов с последующим развитием микрогеморрагий.

Экстраваскулярные нарушения микроциркуляции

Внесосудистые (экстраваскулярные) нарушения микроциркуляции сопровождаются увеличением или уменьшением объёма межклеточной жидкости, что приводит к замедлению оттока её в сосуды микроциркуляторного русла.

- Увеличение объёма межклеточной жидкости, сочетающееся с замедлением её оттока из интерстициального пространства.

  † Причина: местные патологические процессы (воспаление, аллергические реакции, рост новообразований, склеротические процессы, венозная гиперемия и/или стаз).

  † Последствия.

  ‡ Увеличение содержания в интерстициальной жидкости продуктов нормального и нарушенного метаболизма. Они могут оказывать цитотоксическое и цитолитическое действие.

  ‡ Дисбаланс ионов (что способствует отёку ткани, нарушает формирование МП и ПД).

  ‡ Образование избытка и/или активация БАВ (например, ФНО, прокоагулянтов, мембраноатакующего комплекса), способных усугубить повреждение клеток, потенцировать расстройства крово- и лимфообращения, пластических процессов.

  ‡ Нарушение обмена O_2, CO_2, субстратов и продуктов обмена веществ.

  ‡ Сдавление клеток избытком интерстициальной жидкости.

- Уменьшение объёма межклеточной жидкости, сопровождающееся нарушением её оттока из интерстициального пространства.

  † Причины.

  ‡ Гипогидратация организма, тканей и органов (например, в результате длительной диареи, плазморрагии, при интенсивном потоотделении).

  ‡ Снижение лимфообразования (например, при ишемии ткани или гиповолемии).

  ‡ Уменьшение эффективности фильтрации жидкости в артериолах и прекапиллярах и/или увеличение реабсорбции её в посткапиллярах и венулах (например, при дистрофических и склеротических процессах в тканях).

  † Последствия. Сходны с наблюдающимися при увеличении объёма интерстициальной жидкости, сочетающемся с замедлением её оттока (см. выше).

Капилляротрофическая недостаточность

Капилляротрофическая недостаточность — состояние, характеризующееся нарушением крово- и лимфообращения в сосудах микроциркуляторного русла, расстройствами транспорта жидкости и форменных элементов крови через стенки микрососудов, замедлением оттока межклеточной жидкости и нарушениями обмена веществ в тканях и органах (рис. 22-55).

Рис. 22-55. Признаки капилляротрофической недостаточности.

В результате комплекса указанных изменений развиваются различные варианты дистрофий, нарушаются пластические процессы в тканях, расстраивается жизнедеятельность органов и организма в целом.

Сладж

Сладж — феномен, характеризующийся адгезией, агрегацией и агглютинацией форменных элементов крови, что обусловливает сепарацию её на конгломераты из эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и плазму, а также нарушение микрогемоциркуляции.

- Причины сладжа.
  - † Нарушения центральной гемодинамики (при сердечной недостаточности, венозном застое, ишемии, патологических формах артериальной гиперемии).
  - † Повышение вязкости крови (например, в условиях гемоконцентрации, гиперпротеинемии, полицитемии).
  - † Повреждение стенок микрососудов (при местных патологических процессах: воспалении, аллергических реакциях, опухолях и др.).
- Механизмы развития сладжа представлены на рис. 22-56.

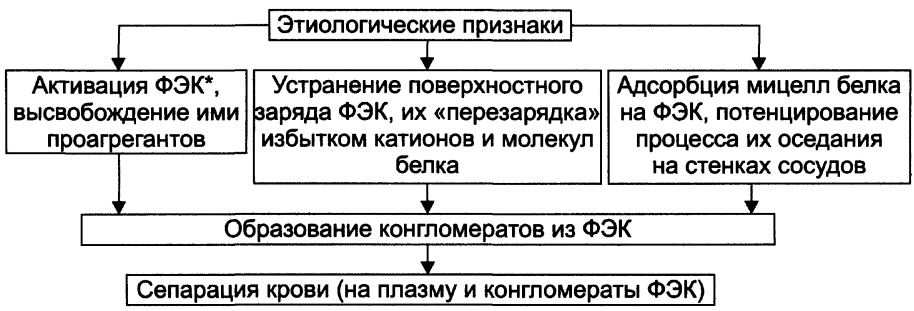


Рис. 22-56. Механизмы сладжа. ФЭК — форменные элементы крови.

- Последствия сладжа.
  - † Нарушение тока крови внутри сосудов (замедление, вплоть до стаза, турбулентный ток крови, включение артериоловенулярных шунтов), расстройство процессов транскапиллярного тока форменных элементов крови.
  - † Нарушение метаболизма в тканях и органах с развитием дистрофий и расстройством пластических процессов в них.

    Причины: нарушения обмена O_2 и CO_2 в связи с адгезией и агрегацией эритроцитов и развитие васкулопатий в результате прекращения или значительного уменьшения ангиотрофической функции тромбоцитов (они находятся в конгломератах форменных элементов крови).
  - † Развитие гипоксии и ацидоза в тканях и органах.

В целом совокупность указанных изменений приводит к развитию капилляротрофической недостаточности. Отсюда следует важный вывод:

Феномен сладжа является причиной расстройств микроциркуляции (в тех случаях, когда он развивается первично) или следствием внутрисосудистых нарушений микрогемоциркуляции (при их первичном развитии).

ГЛАВА 23

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

Дыхание — газообмен кислорода, углекислого газа и других газообразных веществ — происходит путём диффузии по градиенту их концентрации. Определяющий фактор — парциальное давление газов (например, pO_2 и pCO_2). Различают тканевое и внешнее дыхание.

- **Тканевое дыхание** — двусторонняя диффузия газов между просветом кровеносных капилляров и клетками внутренних органов (термин «тканевое дыхание» имеет и более широкое значение — утилизация O_2 в метаболизме клеток).
- **Внешнее дыхание** — двусторонняя диффузия газов между полостью альвеол лёгких и просветом кровеносных капилляров межальвеолярных перегородок (аэрогематический барьер).

† Аппарат внешнего дыхания включает дыхательные пути, респираторный отдел лёгких, грудную клетку (включая её костно-хрящевой каркас и нервно-мышечную систему), а также нервные центры регуляции дыхания.

† Аппарат внешнего дыхания обеспечивает альвеолярную вентиляцию (двустороннюю диффузию кислорода и углекислого газа между полостью альвеол и кровью межальвеолярных капилляров через альвеолярно-капиллярную мембрану — аэрогематический барьер) и перфузию ткани лёгких (кровоснабжение лёгких).

† Парциальные или комбинированные расстройства функционирования аппарата внешнего дыхания могут привести к дыхательной недостаточности — состоянию, характеризующемуся развитием гипоксии и, как правило, гиперкапнии в результате нарушения газообменной функции лёгких.

ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

Для характеристики функции внешнего дыхания применяют значительное количество показателей, позволяющих эффективно оценивать разные стороны функции воздухоносных путей (в том числе при обструктивных заболеваниях, т.е. связанных с обструкцией — уменьшением проводимости воздухоносных путей) и респираторного отдела лёгких (в том числе при рестриктивных заболеваниях, т.е. связанных с рестрикцией — уменьшением дыхательной поверхности). Дополнительный материал по оценке функции внешнего дыхания приведён также в статьях «Ёмкость», «Объём» и «Скорость» приложения «Справочник терминов».

При исследовании функции лёгких изучают лёгочные объёмы, объёмную скорость выдоха и диффузионную ёмкость.

- Лёгочные объёмы.
  - † Статические лёгочные объёмы отражают эластические свойства лёгких и грудной клетки.
  - † Динамические лёгочные объёмы отражают проходимость дыхательных путей.
- Объёмная скорость выдоха — максимальная скорость прохождения воздушного потока в дыхательных путях во время форсированного выдоха.
  - † Скорость воздушного потока зависит от показателей лёгочных объёмов и силы выдоха. Воздушный поток возрастает с увеличением последней, особенно при больших величинах объёмов в начале форсированного выдоха (более 75% от жизненной ёмкости лёгких — ЖЁЛ, считая от начала выдоха).
  - † На объёмную скорость влияют также эластическая тяга лёгкого, сопротивление мелких дыхательных путей и площадь поперечного сечения более крупных дыхательных путей.
- Диффузионная ёмкость, или диффузионная способность (Дс), — показатель эффективности переноса газа из альвеол в лёгочный капиллярный кровоток.

Спирометрия

- **Определения**.
  - † Спирометрия (спирография) — измерение ЖЁЛ и других лёгочных объёмов — простой и доступный метод исследования функции лёгких.
  - † Спирограф — прибор для непрерывной графической регистрации изменения объёмов вдыхаемого и выдыхаемого воздуха.
  - † Спирограмма. Запись начинается с момента максимально глубокого вдоха, затем пациент выдыхает воздух спокойно, после чего повторяет последний маневр с максимальным усилием.

- **Применение**. Спирометрия помогает дифференцировать обструктивные болезни лёгких от рестриктивных, оценивать тяжесть дыхательной недостаточности и её динамику при лечении.

Данные спирометрии

Многие параметры спирограммы выражают в относительных величинах (%) от средних значений физиологических величин (учитывается пол, возраст, рост). Диапазоном нормы считают 80–120%.

- **Дыхательный объём** (ДО) — объём воздуха, поступающий в лёгкие за один вдох при спокойном дыхании (норма 500–800 мл); показатели ДО изменяются в зависимости от напряжения и уровня вентиляции. Часть ДО, участвующая в газообмене, носит название **альвеолярный объём** (АО); остаток — около 30% от ДО — ***вредный* объём**, или ***анатомически мёртвое* пространство**.
- **ЖЁЛ** — максимальный объём воздуха, изгоняемый из лёгких вслед за максимальным вдохом. Поскольку ЖЁЛ прогрессивно снижается при рестриктивных болезнях лёгких, этот показатель в сочетании с диффузионной ёмкостью помогает следить за течением болезни и эффективностью лечения у пациентов с рестриктивной патологией лёгких.
- **Форсированная жизненная ёмкость** (ФЖЁЛ) аналогична ЖЁЛ, за исключением того, что дыхание производится с максимально возможной силой и скоростью. Форсированный выдох вызывает сужение дыхательных путей, замедляя его скорость.
- **Объём форсированного выдоха за 1 с** ($ОФВ_1$) — объём воздуха, изгоняемый с максимальным усилием из лёгких в течение первой секунды выдоха после глубокого вдоха, т.е. часть ФЖЁЛ, выдыхаемая за первую секунду. Прежде всего $ОФВ_1$ отражает состояние крупных дыхательных путей и часто выражается в процентах от ЖЁЛ (нормальное значение $ОФВ_1$ = 75% ЖЁЛ).
- **$ОФВ_1$/ФЖЁЛ** — отношение $ОФВ_1$ к ФЖЁЛ (индекс *Тиффно*), выраженное в процентах (в норме больше или равно 70%; величина не является процентом от физиологической нормы). Значение $ОФВ_1$/ФЖЁЛ, прямо пропорциональное силе выдоха, важно для выявления обструктивных нарушений, но также помогает в диагностике рестриктивных расстройств. Снижение только $ОФВ_1$ ($ОФВ_1$/ФЖЁЛ <70%) свидетельствует об обструкции; снижение обоих показателей ($ОФВ_1$/ФЖЁЛ ≥70%) указывает на рестриктивную патологию.
- **Средняя объёмная скорость** ($СОС_{25–75\%}$) — скорость потока форсированного выдоха в его середине (т.е. между 25 и 75% ФЖЁЛ); иначе обозначают как **максимальный поток середины выдоха**. $СОС_{25–75\%}$ прежде всего отражает состояние мелких дыхательных путей, более информативен, чем $ОФВ_1$, при выявлении ранних обструктивных нарушений, не зависит от усилия.
- **Пик объёмной скорости выдоха** (мощность выдоха) — максимальная объёмная скорость, которую больной может развить при форсированном выдохе.

Показатель проходимости дыхательных путей на уровне трахеи и крупных бронхов. Зависит от мышечного усилия пациента.

Другие лёгочные объёмы

Получение следующих информативных показателей требует применения не только спирометрии, но и теста с разведением гелия (определяющего объём газа в лёгких).

- **Общая ёмкость лёгких** (ОЁЛ) — объём воздуха, содержащегося в лёгких на высоте максимального вдоха.
- **Функциональная остаточная ёмкость** (ФОЁ) — объём воздуха, остающийся в лёгких в конце нормального выдоха. Отражает состояние покоя лёгких и грудной стенки — объём лёгких в условиях равновесия эластической тяги лёгких, направленной внутрь, и тяги грудной клетки, направленной наружу. ФОЁ представлена двумя компонентами:
  - † **Резервный объём выдоха** ($РО_{выд}$) — часть ФОЁ, которая может быть изгнана из лёгких при максимально усиленном выдохе.
  - † **Остаточный объём лёгких** (ООЛ) — объём воздуха, остающийся в лёгких после максимально усиленного выдоха (в норме 25–30% от ФОЁ).
- **Взаимоотношения лёгочных объёмов**.
  - † ОЁЛ = ЖЁЛ + ООЛ.
  - † ООЛ = ФОЁ - $РО_{выд}$.

Другие исследования функции лёгких

- **Диффузионная способность** (диффузионная ёмкость, Дс) **лёгких по окиси углерода** ($Дс_{CO}$) отражает состояние альвеолярно-капиллярной мембраны — аэрогематического барьера.
  - † $Дс_{CO}$ определяют измерением количества окиси углерода (CO), поступившей из альвеолярного воздуха в кровь лёгочных капилляров после того, как пациент вдохнул известное количество CO (0,1%); выражают в мл/мин/мм рт.ст.
  - † **Показатель $Дс_{CO}$** помогает дифференцировать астму, хронический бронхит и эмфизему (указывает на тяжесть поражения). Определение $Дс_{CO}$ важно при наблюдении за саркоидозом и интерстициальными болезнями лёгких. Снижение $Дс_{CO}$ указывает на сомнительный прогноз при интерстициальной пневмонии.
- **Кривая податливости** (растяжимости). Эластичность лёгких определяет соотношение изменений лёгочных объёмов и изменения транспульмонального давления (разность давления в альвеолах и в плевральной полости).

† Для раздувания лёгкого до заданного объёма необходимо определённое давление, складывающееся из эластической тяги лёгкого, направленной внутрь, и эластической тяги грудной стенки, направленной наружу.

‡ В норме в состоянии покоя на момент конца выдоха (т.е. в положении ФОЁ) эластическая тяга лёгкого полностью сбалансирована эластической тягой грудной стенки.

‡ При полном вдохе (т.е. при ОЁЛ) лёгкие достигают своей максимальной эластической тяги.

‡ При полном выдохе (т.е. при $РО_{выд}$) грудная стенка достигает своей максимальной эластической тяги, несмотря на то что возраст или заболевания дыхательных путей приводят к преждевременному закрытию дыхательных путей, заключая воздух в ловушку внутри лёгкого.

† Зависимость транспульмонального давления от объёма лёгких отображается в виде кривой растяжимости лёгких. **Податливость, или растяжимость (C)**, определяется по наклону кривой давление—объём (**P—V**) над уровнем дыхательного объёма:

C = V/P (в норме 200 мл/см вод.ст.).

† Изменения эластической тяги лёгкого имеют обратное влияние на кривую податливости.

‡ Потеря эластической тяги лёгкого (например, при эмфиземе) увеличивает растяжимость, смещая кривую податливости влево.

‡ Увеличение эластической тяги лёгкого (например, при рестриктивных заболеваниях лёгких, таких, как идиопатический лёгочный фиброз) снижает растяжимость, смещая кривую податливости вниз и вправо.

• **Сопротивление дыхательных путей** (СДП) прежде всего отражает состояние крупных дыхательных путей, поскольку 80—90% сопротивления воздушному потоку возникает в них.

† СДП обычно определяют по динамическим лёгочным объёмам и объёмным скоростям выдоха.

† Величины СДП повышены при обструктивных болезнях лёгких и снижены при рестриктивных лёгочных заболеваниях.

Спирометрические признаки дыхательной недостаточности

• Обструктивные лёгочные расстройства.

† **Объёмные скорости**. Снижение $ОФВ_1/ФЖЁЛ$ (ниже 70%) происходит при обструкции дыхательных путей; этот показатель тесно связан со временем выдоха. Однако даже при значительной обструкции периферических дыхательных путей $ОФВ_1/ФЖЁЛ$ может быть в пределах физиологической нормы. При нормальных значениях $ОФВ_1/ФЖЁЛ$ обструкцию дыхательных путей

можно определить по снижению $СОС_{25–75\%}$ (до 60% или ниже от должной величины), но разброс нормальных значений $СОС_{25–75\%}$ достаточно широк.

† **Лёгочные объёмы**. Изменения объёмов могут встречаться при умеренной и тяжёлой обструктивной болезни лёгких.

‡ *Измерение объёмов лёгких помогает распознать перерастяжение лёгких* вследствие преждевременного закрытия дыхательных путей (экспираторного коллапса бронхов).

§ Во время форсированного выдоха дистальные отделы дыхательных путей закрываются раньше, чем изгоняется воздух, что приводит к перерастяжению, вызывающему увеличение ФОЁ, ООЛ и ООЛ/ЖЁЛ.

§ При нарушениях на уровне мелких дыхательных путей образуются *воздушные ловушки*, увеличивающие ООЛ, тогда как ФОЁ и $ОФВ_1$ остаются нормальными.

‡ При эмфиземе разрушение стенок альвеол и потеря лёгкими эластической тяги вызывают увеличение ОЁЛ.

§ При эмфиземе в связи с уменьшением эластической тяги лёгких увеличивается их растяжимость.

§ При обструктивных болезнях лёгких увеличено СДП вследствие воспаления, отёка и спазма гладких мышц при патологии собственно дыхательных путей.

• Рестриктивные лёгочные расстройства.

† **Объёмные скорости**. $ОФВ_1$/ФЖЁЛ и $СОС_{25–75\%}$ могут быть нормальными или повышенными вследствие увеличенной тяги стенок дыхательных путей.

† **Лёгочные объёмы**

‡ Снижение ЖЁЛ и ОЁЛ — наиболее информативный признак рестриктивных нарушений вентиляции.

‡ Ригидность лёгких при рестриктивных заболеваниях увеличивает эластическую тягу лёгких и тем самым снижает ФОЁ.

‡ Ригидность грудной стенки (например, при кифосколиозе) снижает лёгочные объёмы, поскольку ограничивает расширение лёгких.

† Растяжимость лёгких ограничена вследствие увеличения их эластической тяги.

† СДП снижено, так как благодаря эластическим силам дыхательные пути расширены на уровне любых лёгочных объёмов.

Газы артериальной крови

Парциальное давление кислорода ($\mathbf{pO_2}$) и двуокиси углерода ($\mathbf{pCO_2}$), а также **pH** — параметры, важные для оценки функции лёгких. Они указывают на состояние газообмена между лёгкими и кровью.

- pO_2 и pCO_2 указывают на непосредственное влияние патологии лёгких на газообмен.
  - † **pO_2** при отсутствии патологии снижается с возрастом вследствие утраты лёгкими эластичности (в норме составляет 90 мм рт.ст. в 20 лет и около 70 мм рт.ст. к 70 годам). Уменьшение pO_2 ниже нормы указывает на гипоксемию, однако насыщение тканей кислородом существенно не снижается до тех пор, пока pO_2 не упадёт ниже 60 мм рт.ст.
  - † **pCO_2**. Отражает состояние альвеолярной вентиляции (в норме 35—45 мм рт.ст.); гиперкапния (респираторный ацидоз, высокое артериальное pCO_2) указывает на гиповентиляцию.
- **pH**. Сопоставление артериального pH (в норме 7,35—7,45) с pCO_2 помогает отличить респираторные нарушения от метаболических. Например, если pCO_2 и pH обратно пропорциональны (один показатель снижается при увеличении другого), кислотно-щелочной дисбаланс имеет респираторную природу.

Вентиляционно-перфузионные нарушения

- Вентиляционно-перфузионные отношения (V/Q).
  - † Вентиляция и лёгочный кровоток должны обеспечивать достаточную доставку кислорода тканям и адекватную элиминацию двуокиси углерода.
  - † В целом в лёгких соотношение **V/Q** составляет 0,8 (в норме допускается ***физиологический* V/Q дисбаланс**, эквивалентный 2% шунтирования лёгочной артериальной крови напрямую в лёгочную венозную циркуляцию без газообмена).
- Значимость вентиляционно-перфузионных нарушений.
  - † **Низкие значения V/Q** указывают на неадекватную вентиляцию нормально снабжаемых кровью участков лёгкого. В результате происходит снижение pO_2 (гипоксемия).
    - † Несмотря на окклюзию альвеол или их заполнение жидкостью, гипоксемия может быть скорригирована применением кислорода, поскольку произойдёт насыщение кислородом участков с альвеолярной гипоксией.
    - † Если в участке лёгкого **альвеолярная вентиляция отсутствует**, то **V/Q = 0**, т.е. газообмена нет. В результате происходит **шунтирование крови справа налево**, т.е. венозная кровь смешивается с артериальной кровью. Эта форма гипоксемии устойчива к оксигенотерапии, поскольку кислород не может достичь альвеолярно-капиллярной мембраны.
    - † Кровь, приходящая из хорошо оксигенированных участков лёгких, не может компенсировать низкое содержание кислорода в участках с низким **V/Q**, поскольку Hb полностью насыщен.

† **Высокие значения V/Q** указывают на адекватную вентиляцию слабо снабжаемых кровью участков лёгких. Уровень кислородного обмена низок, так как доступный Hb способен связать ограниченное количество кислорода.

† Если в участке лёгкого нет кровотока, т.е. полностью отсутствует газообмен, то **V/Q = бесконечности**. Весь кислород уходит к участкам *мёртвого* альвеолярного пространства, что делает вентиляцию неэффективной.

† Наличие *мёртвого* альвеолярного пространства приводит к задержке двуокиси углерода и, следовательно, к гипоксии. Гиперкапния стимулирует дыхательный центр, усиливая дыхание и увеличивая вентиляцию, что нормализует pCO_2, но не может увеличить сниженное pO_2.

† Для пациентов с нарушениями V/Q типично снижение pO_2, выраженное в большей степени, чем увеличение pCO_2. Однако pCO_2 в дальнейшем возрастает, если лёгочная патология не позволяет увеличить вентиляцию. В результате возникает гипоксемия и гиперкапния, т.е. **острая дыхательная недостаточность**.

• **Альвеолярно-артериальный градиент по кислороду** — разница между альвеолярным pO_2 (pAO_2) и артериальным pO_2 (paO_2). При уменьшении альвеолярно-артериального градиента отношение V/Q увеличивается.

† **Расчёт градиента** помогает отличить гиповентиляцию от других причин гипоксемии и оценить тяжесть лёгочного заболевания.

† **pAO_2** рассчитывается на основании упрощённого уравнения альвеолярного газа:

$$\mathbf{pAO_2 = FIO_2(P_B - PH_2O) - paCO_2/R,}$$

где **FIO_2** — фракция (процент) кислорода во вдыхаемом воздухе (160 мм рт.ст. для комнатного воздуха на уровне моря); **P_B** — атмосферное давление (760 мм рт.ст.); **PH_2O** — парциальное давление водяных паров (47 мм рт.ст. — включено в формулу, поскольку вдыхаемый воздух насыщен парами воды); **R** — коэффициент дыхательного обмена (0,8). При подстановке значений получаем уравнение:

$$\mathbf{pAO_2 = 160(760 - 47) - paCO_2/0{,}8.}$$

† **pAO_2** также определяется непосредственно из пробы крови.

† В норме **paO_2** на 5—15 мм рт.ст. ниже, чем **pAO_2**, вследствие физиологического нарушения V/Q (разница увеличивается с возрастом).

Типовые формы расстройств внешнего дыхания

К типовым формам расстройств внешнего дыхания относятся нарушения вентиляции (включая альвеолярную), расстройства перфузии, нарушения адекватности вентиляции и перфузии лёгких (нарушения вентиляционно-перфузионного соответствия) и нарушения диффузии кислорода и углекислого газа через альвеолярно-капиллярную мембрану.

НАРУШЕНИЯ ВЕНТИЛЯЦИИ

Причина нарушений обмена кислорода и углекислого газа в альвеолах лёгких — расстройства вентиляции альвеол. Различают альвеолярную гипо- и гипервентиляцию.

Альвеолярная гиповентиляция

Гиповентиляция альвеол воздухом (альвеолярная гиповентиляция) — типовая форма нарушения внешнего дыхания, при которой реальный объём вентиляции альвеол за единицу времени ниже необходимого организму в данных условиях.

- Причины.

Причины альвеолярной гиповентиляции (расстройства биомеханики внешнего дыхания и нарушения механизмов регуляции внешнего дыхания) представлены на рис. 23-1.

Рис. 23-1. Основные причины гиповентиляции лёгких.

† Расстройства биомеханики внешнего дыхания. Среди расстройств биомеханики внешнего дыхания различают расстройства обструктивные и рестриктивные.

‡ **Обструктивный тип альвеолярной гиповентиляции.**

Обструктивный тип альвеолярной гиповентиляции заключается в снижении проходимости дыхательных путей. В связи с этим повышается сопротивление движению воздушного потока, снижается объём вентиляции соответствующих областей лёгких, возрастает работа дыхательных мышц, увеличивается энергообеспечение (энергорасход) аппарата внешнего дыхания. Даже сравнительно небольшая обструкция бронхов может существенно повысить их сопротивление воздушному потоку и увеличить работу дыхательных мышц (например, уменьшение диаметра

бронха на 1/3 способно привести к увеличению сопротивления движению воздуха на 300–500%).

§ Основные причины.

- Обтурация просвета верхних и/или нижних дыхательных путей пищей и другими инородными телами (например, при рвоте или вдыхании загрязненного воздуха), западающим языком (например, при коме, во время сна, наркоза), мокротой, слизью, экссудатом, кровью (например, при трахеитах, бронхитах, муковисцидозе, бронхиолитах, росте опухолей), новообразованиями воздухопроводящих путей.
- Спазм бронхов и/или бронхиол (например, при приступе бронхиальной астмы). Бронхоспазм, как правило, сочетается с отёком слизистой оболочки и образованием вязкой мокроты.
- Спазм мышц гортани (например, при вдыхании раздражающих веществ или при невротических состояниях).
- Сдавление (компрессия) дыхательных путей извне (например, опухолью, увеличенными лимфоузлами, щитовидной железой).
- Динамическое сдавление бронхов среднего и мелкого диаметра при повышении внутрилёгочного давления во время выдоха (особенно форсированного). Этот феномен известен как «экспираторная компрессия бронхов» (феномен экспираторной компрессии, гипервоздушности лёгкого, экспираторный коллапс бронхов). Может наблюдаться при сильном кашле, у пациентов с эмфиземой лёгких, при форсированном дыхании во время физической нагрузки.

§ Проявления.

Основные проявления гиповентиляции лёгких обструктивного типа представлены на рис. 23-2 (характеристика разных показателей приведена выше, в разделе «Оценка функции внешнего дыхания»).

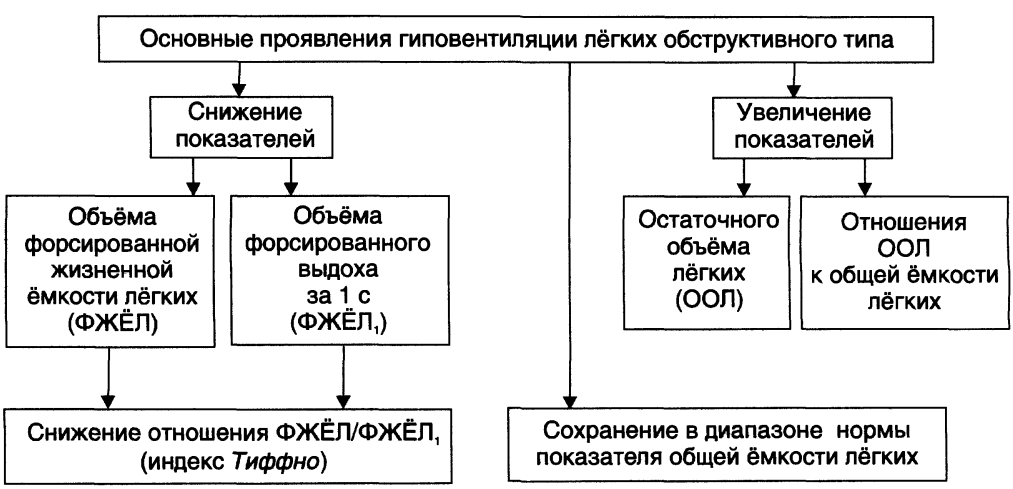


Рис. 23-2. Основные проявления гиповентиляции лёгких обструктивного типа.

‡ **Рестриктивный тип альвеолярной гиповентиляции**. Характеризуется снижением (ограничением) степени расправления лёгких. В связи с этим умень-

шается вентиляция лёгких, увеличивается нагрузка на дыхательную мускулатуру, повышается энергетическая «стоимость» дыхания.

§ Причины. Основные причины (внутрилёгочные и внелёгочные) рестриктивного типа гиповентиляции лёгких приведены на рис. 23-3.

Рис. 23-3. Основные причины рестриктивного типа гиповентиляции лёгких.

- Внутрилёгочные (паренхиматозные) причины.

Основная причина — снижение показателя растяжимости ткани лёгких (изменение объёма лёгких, отнесённое к величине чрезлёгочного давления). Наблюдается при фиброзирующих процессах в лёгочной ткани (например, в результате диффузного воспаления или пневмофиброза), обширных и/или множественных ателектазах лёгких, диффузных опухолях лёгких.

- Внелёгочные причины рестриктивного типа гиповентиляции лёгких. Обусловливают ограничение величины дыхательных экскурсий лёгкого. Наиболее часто это наблюдается при:

¤ Сдавлении грудной клетки (например, корсетом, скафандром, тяжёлыми предметами при завалах землёй, песком, при разрушении зданий).

¤ Снижении подвижности суставов грудной клетки и/или при окостенении хрящей рёбер («каркасная» гиповентиляция лёгких). Развивается в результате кифосколиоза, анкилозирующего спондилита.

¤ Воспалении плевры. Сильная боль при плеврите заставляет пациента ограничивать объём вдоха.

¤ Фиброзе плевры.

¤ Скоплении в грудной клетке крови, экссудата, транссудата, воздуха. Это приводит к более или менее выраженному ограничению расправления лёгких.

§ Проявления рестриктивного типа гиповентиляции лёгких: уменьшение показателей общей ёмкости лёгких, остаточного объёма лёгких, ЖЁЛ (этот показатель прямо отражает степень рестрикции лёгких).

† Нарушения механизмов регуляции внешнего дыхания.

Расстройства дыхания возникают также в результате нарушений деятельности дыхательного центра, его афферентных и эфферентных связей.

‡ Расстройства центральной регуляции внешнего дыхания.

§ Наиболее частые причины: травмы и новообразования в области продолговатого мозга, сдавление головного мозга (при его отёке или воспалении, кровоизлияниях в вещество мозга или его желудочки), острая выраженная гипоксия различного генеза, интоксикации (например, этанолом, наркотическими средствами, эндотоксинами, образующимися при уремии или печёночной недостаточности), деструктивные изменения в ткани мозга (например, при энцефалитах, рассеянном склерозе, сирингомиелии, сифилисе).

§ Проявления. К клинически значимым формам относятся апнейстическое дыхание, затруднённое дыхание и периодические формы дыхания.

- Апнейстическое дыхание — временные остановки дыхания, характеризующиеся удлинённым вдохом за счёт судорожного сокращения дыхательных мышц и сравнительно непродолжительным выдохом. Апнейстическое дыхание наблюдается при инфаркте моста мозга, острой выраженной гипоксии, отравлении барбитуратами.

- Дыхание типа «гаспинг» (от англ. *gasp* — затруднённое дыхание, удушье). Наблюдается в агональном состоянии. Характеризуется глубокими судорожными короткими вдохами, большими промежутками между ними, отсутствием реакций на афферентные воздействия (например, болевые или повышение содержания углекислоты в крови).

- Периодические формы дыхания характеризуются периодами усиления дыхательных движений с последующим их ослаблением и периодами апноэ. К ним относят дыхание *Биота*, *Чейна—Стокса*, *Куссмауля* (см. статью «Дыхание» в приложении «Справочник терминов»).

- Возможные механизмы развития периодического дыхания.

¤ Периодически нарастающая недостаточность (вплоть до критической) энергообеспечения дыхательных нейронов.

¤ Обусловленное этим, а также нарушением физико-химического состояния мембран расстройство трансмембранного распределения ионов. Это приводит к нарушению формирования МП и ПД.

¤ Колебание возбудимости нейронов дыхательного центра и вследствие этого — изменения частоты и глубины дыханий.

‡ Нарушения афферентной регуляции функции дыхательного центра. Проявляются недостаточной или избыточной афферентацией.

§ Недостаток возбуждающей афферентации.

Причины.

- Отравление наркотическими средствами или этанолом. Приводят к ограничению проведения к дыхательному центру возбуждающих стимулов.
- Низкая возбудимость хеморецепторов, воспринимающих содержание кислорода и/или углекислого газа в крови (наблюдается, например, у недоношенных детей или при аномалиях развития мозга).
- Снижение неспецифической тонической активности нейронов ретикулярной формации ствола мозга (наследуемое или приобретённое, например, при передозировке наркотических анальгетиков, барбитуратов, транквилизаторов и других нейро- и психоактивных веществ).

§ Избыток возбуждающей афферентации.

Причины: стресс-реакции (сопровождаются активацией стимулирующей импульсации к дыхательному центру от рецепторов сосудов и бронхов), энцефалиты, кровоизлияние или ишемия в области продолговатого мозга, невротические состояния (например, истерии или фобии), чрезмерное раздражение ноци-, хемо- и механорецепторов при травме органов дыхания, брюшной полости или ожогах кожи и слизистых оболочек.

Проявления: частое поверхностное дыхание (тахипноэ), гипоксия, гиперкапния, ацидоз.

§ Избыток тормозящей афферентации.

Наиболее частые причины: сильная боль в области грудной клетки и/или дыхательных путей (например, при травме, ожогах, плевритах), чрезмерное раздражение слизистой оболочки дыхательных путей (при вдыхании раздражающих веществ, например нашатырного спирта, при вдыхании холодного или горячего воздуха при остром бронхите и/или трахеите).

‡ Нарушения эфферентной нервной регуляции дыхания.

Могут наблюдаться в результате повреждений на разных уровнях эффекторных путей, регулирующих работу дыхательных мышц.

§ Поражения проводящих путей от дыхательного центра к диафрагме (например, при ишемии или травме спинного мозга, рассеянном склерозе или полиомиелите) проявляются утратой дыхательного автоматизма и переходом на произвольное дыхание. Оно становится неравномерным и прекращается при засыпании (синдром «проклятие *Ундины*»).

§ Повреждение кортико-спинальных путей к дыхательным мышцам (например, при опухолях, травме или ишемии спинного мозга, сирингомиелии) приводит к утрате произвольного (осознанного) контроля дыхания и переходу на «автоматизированное» («машинообразное», «стабилизированное») дыхание.

§ Поражение нисходящих спинальных путей, мотонейронов спинного мозга, нервных стволов к дыхательной мускулатуре (например, при травме или ишемии спинного мозга, полиомиелите, ботулизме, невритах, блокаде нервно-мышечной проводимости при миастении или применении препаратов курарe). Проявления: снижение амплитуды дыхательных движений и периодическое апноэ.

Альвеолярная гипервентиляция

Гипервентиляция лёгких (альвеолярная гипервентиляция) — типовая форма нарушения внешнего дыхания, характеризующаяся превышением реальной вентиляции лёгких за единицу времени в сравнении с необходимой организму в данных условиях.

- Причины.
  - † Неадекватный режим ИВЛ (например, при проведении наркоза, переводе пациента на искусственное дыхание при травме мозга или коме). Развивающуюся при этом гипервентиляцию называют пассивной.
  - † Стресс-реакции, невротические состояния (например, истерии или фобии).
  - † Органические повреждения мозга (например, в результате кровоизлияния, ишемии, при внутричерепных опухолях, ушибе и сотрясении мозга).
  - † Гипертермические состояния (лихорадка, тепловой удар и др.).
  - † Экзогенная гипоксия.
- Проявления.

  Основные проявления альвеолярной гипервентиляции представлены на рис. 23-4.

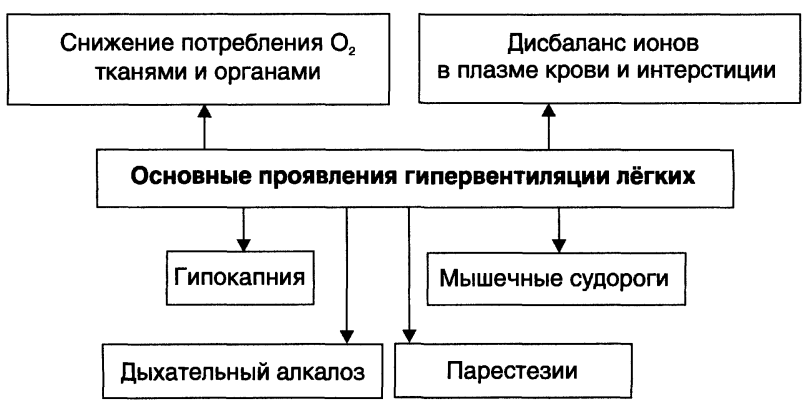


Рис. 23-4. Основные проявления гипервентиляции лёгких.

- † Гипокапния (потенцирует торможение утилизации O_2 тканями, снижает коронарный и мозговой кровоток за счёт уменьшения тонуса стенок артериол и развития артериальной гипотензии).
- † Дыхательный алкалоз (как следствие альвеолярной гипервентиляции).
- † Снижение потребления кислорода тканями и органами (что может привести к тканевой гипоксии).
- † Дисбаланс ионов в плазме крови и интерстициальной жидкости (характеризуется гипернатриемией, гипокалиемией, гипокальциемией, гипомагниемией).

† Мышечные судороги (в связи с гипокальциемией и другими проявлениями ионного дисбаланса).

† Парестезии (как следствие ишемии мозга и ионного дисбаланса).

РАССТРОЙСТВА КРОВООБРАЩЕНИЯ В ЛЁГКИХ

Значительные нарушения перфузии лёгких наблюдаются при гипо- и гипертензии в сосудах малого круга кровообращения (лёгочная гипо- и гипертензия).

Лёгочная гипертензия

Выделяют три формы лёгочной гипертензии: прекапиллярную, посткапиллярную и смешанную (рис. 23-5).

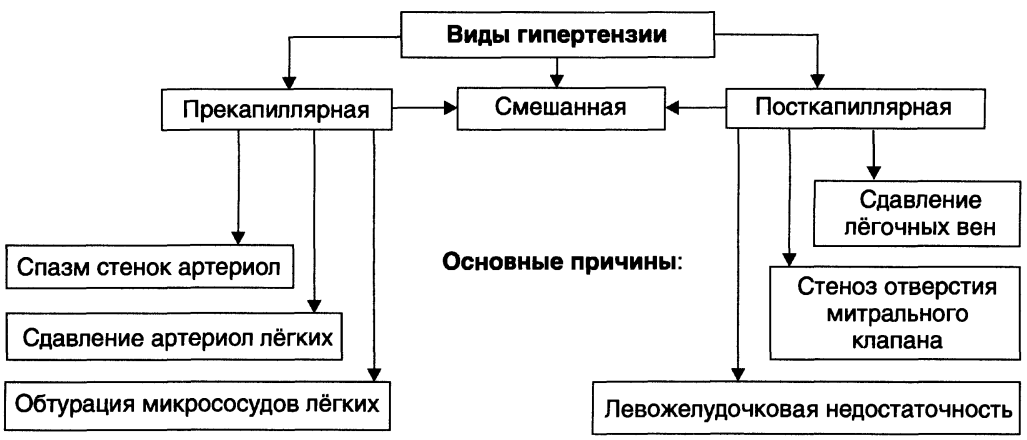


Рис. 23-5. Основные виды и причины гипертензии малого круга кровообращения.

• Прекапиллярная гипертензия. Характеризуется увеличением давления в прекапиллярах и капиллярах выше нормы (более 30 мм рт.ст. систолического и 12 мм рт.ст. диастолического).

Наиболее частые причины.

† Спазм стенок артериол (например, при стрессе, эмболии лёгочных сосудов, выбросе катехоламинов из феохромоцитомы, при ацидозе, остром снижении парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе). Гипоксия является наиболее сильным фактором вазоконстрикции (наиболее важные медиаторы вазоконстрикции: катехоламины, эндотелин, тромбоксан A_2).

† Обтурация микрососудов лёгких (например, микротромбами, эмболами, гиперплазированным эндотелием).

† Сдавление артериол лёгких (например, опухолью, увеличенными лимфоузлами, повышенным давлением воздуха в альвеолах и бронхах при остром приступе кашля).

- Посткапиллярная гипертензия. Характеризуется нарушением оттока крови из сосудов в левое предсердие и скоплением её избытка в лёгких.

  Наиболее частые причины: стеноз отверстия митрального клапана (например, как результат эндокардита), сдавление лёгочных вен (например, увеличенными лимфоузлами или опухолью), недостаточность сократительной функции миокарда левого желудочка — левожелудочковая недостаточность (например, при инфаркте миокарда, гипертонической болезни, миокардиодистрофиях).

- Смешанная форма лёгочной гипертензии. Часто является результатом прогрессирования и осложнений пре- или посткапиллярной гипертензии. Например, затруднение оттока крови из лёгочных вен в левое предсердие (характерное для посткапиллярной гипертензии) приводит к рефлекторному снижению просвета артериол лёгких (характерному для прекапиллярной гипертензии).

  Проявления: признаки левожелудочковой и/или правожелудочковой сердечной недостаточности (застой крови в венозных сосудах, отёки, асцит и др.), уменьшение ЖЁЛ, гипоксемия и гиперкапния, ацидоз (дыхательный, при хроническом течении — смешанный).

Гипотензия в сосудах малого круга

Лёгочная гипотензия характеризуется стойким снижением давления крови в сосудах малого круга.

Наиболее частые причины.

- Пороки сердца с шунтированием крови справа налево. При этом происходит сброс венозной крови в артериальную систему (например, при тетраде *Фалло*, недостаточности клапанов лёгочной артерии).
- Гиповолемии различного генеза (например, при длительной диарее, шоковых состояниях, в результате хронической кровопотери).
- Системная артериальная гипотензия (например, при коллапсах или комах).

НАРУШЕНИЯ ВЕНТИЛЯЦИОННО-ПЕРФУЗИОННЫХ ОТНОШЕНИЙ

В норме соотношение между величинами вентиляции и перфузии сопряжены как в отдельных областях, так и в лёгких в целом: кровоток реализуется в тех участках лёгкого, в которых осуществляется вентиляция. При этом соотношение перфузии и вентиляции оптимально. Именно в указанных участках лёгкого происходит газообмен между воздухом альвеол и кровью, протекающей по межальвеолярным капиллярам. Это обеспечивает такое отношение выделения лёгкими CO_2 к потреблению O_2, которое адекватно дыхательному коэффициенту, отражающему интенсивность обмена веществ (эти коэффициенты — вентиляционно-перфузионный и дыхательный — в норме равны примерно 0,8).

Нарушение сопряжения вентиляции и перфузии лёгких приводит к развитию дыхательной недостаточности. Количественная зависимость между вентиляцией (V) и перфузией (Q) лёгких выражается показателем V/Q, который в норме колеблется в диапазоне 0,8–1,0.

Основные причины дисбаланса вентиляции и перфузии, приводящие либо к локальной гипоперфузии, либо к локальной гиповентиляции лёгких, приведены на рис. 23-6.

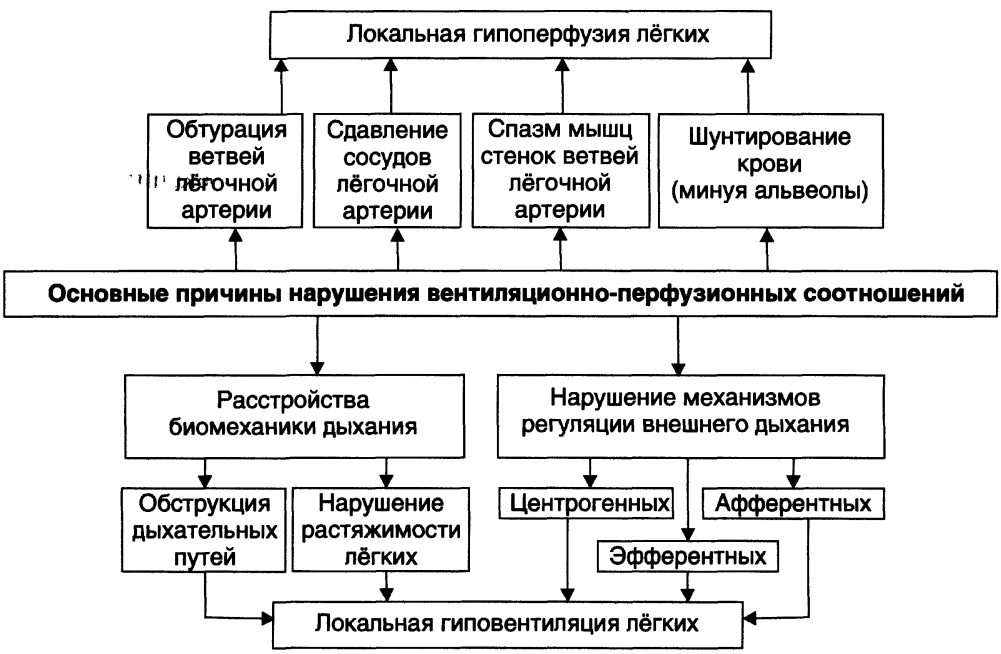


Рис. 23-6. Основные причины нарушения вентиляционно-перфузионных соотношений.

- Факторы, приводящие к локальной гиповентиляции лёгких (рассмотрены выше, см. раздел «Альвеолярная гиповентиляция»). Они вызывают регионарное уменьшение поступления воздуха в альвеолы. При этом объём альвеолярной вентиляции и объём кровообращения в каком-либо регионе лёгкого становятся меньше, чем в лёгких в целом.

  Последствия: увеличение функционального *мёртвого* пространства и снижение оксигенации крови, оттекающей от гиповентилируемого участка лёгкого.

- Факторы, приводящие к локальной гипоперфузии.

  † Обтурация ветвей лёгочной артерии (например, тромбом или эмболом при диссеминированном свёртывании крови, жировой эмболии, агрегатами форменных элементов крови при сепсисе или шоке).

  † Сдавление сосудов лёгочной артерии (например, новообразованием, инородным телом, рубцовой тканью).

  † Спазм мышц стенки какой-либо ветви лёгочной артерии.

† Шунтирование крови в лёгких (минуя альвеолы). Это происходит, например, при наличии сообщений между ветвями лёгочной артерии и вены.

Указанные обстоятельства обусловливают:

- Снижение перфузии одного из участков лёгкого (в результате этого формируется альвеолярное *мертвое* пространство — вентилируемое, но не кровоснабжаемое).
- Невостребуемость альвеолярной вентиляции (нормальной или даже повышенной) уровнем перфузии лёгких.
- Уменьшение парциального напряжения кислорода в оттекающей от лёгких крови (гипоксемию).
- Напряжение CO_2 в крови, как правило, остаётся в норме (нормокапния), поскольку диффузия этого газа не снижена.

НАРУШЕНИЯ ДИФФУЗИИ КИСЛОРОДА И УГЛЕКИСЛОГО ГАЗА

Площадь диффузионной мембраны (аэрогематического барьера) достигает 180—200 $м^2$, а толщина — 0,2—2 мкм. Массоперенос кислорода и углекислого газа оптимальны при достаточном градиенте концентрации O_2 и CO_2 в альвеолярном воздухе и крови, адекватном кровотоке в лёгких, сохранении величины площади, нормального структурного и физико-химического состояния альвеолярно-капиллярной мембраны.

Диффузионную способность лёгких (DL) для кислорода и углекислого газа рассчитывают как отношение объёма диффузионного потока газа (V в мл/мин) и разности парциальных давлений газа (ΔP в мм рт.ст.) с разных сторон мембраны:

$DL=V/\Delta P$ мл/мин/мм рт.ст.

Эта величина отражает объём газа (в мл), диффундирующего через альвеолярно-капиллярную мембрану при градиенте его давления 1 мм рт.ст. за 1 мин. В норме DL для кислорода составляет примерно 15 мл/мин/мм рт.ст., а для CO_2 — около 300 мл/мин/мм рт.ст. (последнее свидетельствует о том, что возможность расстройства диффузии кислорода весьма велика, а углекислого газа — мала). Дополнительно см. также раздел «Оценка функции внешнего дыхания» в главе 23.

Причины снижения диффузионной способности

Основные причины снижения диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны представлены на рис. 23-7.

- Увеличение толщины мембраны в результате возрастания количества жидкости на поверхности альвеолярного эпителия (например, за счёт слизи или

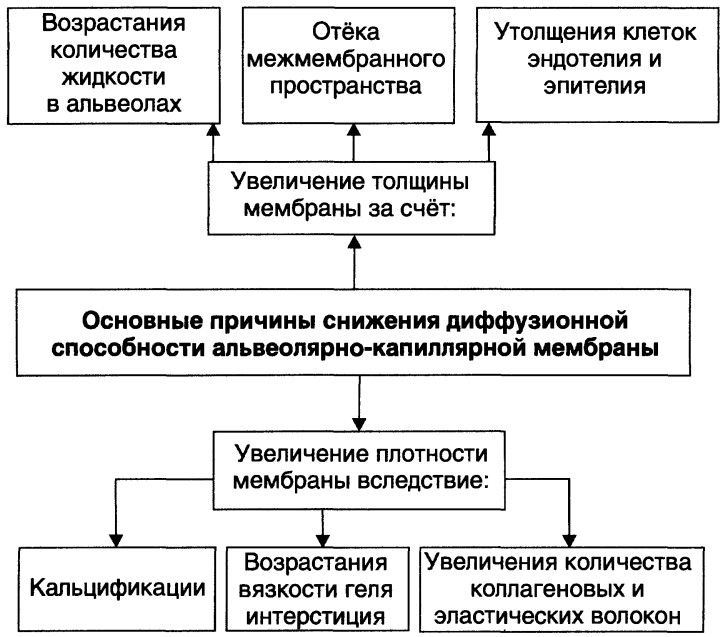


Рис. 23-7. Основные причины снижения диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны.

экссудата при аллергическом альвеолите или пневмонии), отёка интерстиция (скопления жидкости между базальными мембранами эндотелия и эпителия), увеличения толщины клеток эндотелия капилляров и эпителия альвеол (например, в результате их гипертрофии или гиперплазии, развития саркоидоза).

- Увеличение плотности мембраны вследствие кальцификации (например, структур интерстиция), возрастания вязкости геля интерстициального пространства, увеличения количества коллагеновых, ретикулиновых и эластических волокон в межальвеолярных перегородках.

Примеры патологических состояний

Примеры патологических состояний, снижающих диффузионную способность аэрогематической мембраны:

- Пневмонии (особенно хронически текущие диффузные интерстициальные пневмонии).
- Пневмокониозы. Развиваются при вдыхании пыли, содержащей кремнезём (силикоз), асбест (асбестоз), бериллий (бериллиоз).
- Фиброзирующий альвеолит (диффузный или очаговый).
- Аллергический альвеолит (например, при поллинозах).
- Сердечная недостаточность.

ДЫХАТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Дыхательная недостаточность — патологическое состояние, при котором система внешнего дыхания не обеспечивает уровня газообмена, необходимого для оптимальной реализации функций организма и пластических процессов в нём.

- Проявляется дыхательная (лёгочная) недостаточность развитием гипоксемии и, как правило, гиперкапнии (но не всегда).
- Расширенная характеристика понятия включает положение о том, что к дыхательной недостаточности относятся и такие состояния, при которых газовый состав крови не выходит за рамки нормального диапазона, но это достигается за счёт гиперфункции аппарата внешнего дыхания. Последнее снижает адаптивные возможности организма, чревато их срывом и развитием экстремального состояния.

Причины

Основные причины дыхательной недостаточности приведены на рис. 23-8.

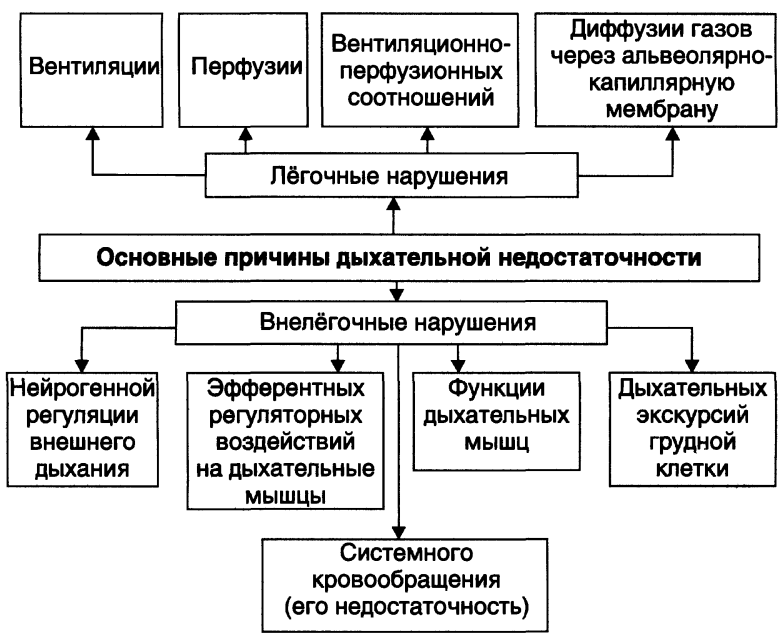


Рис. 23-8. Основные причины дыхательной недостаточности.

- Лёгочные (интрапульмональные) причины. К ним относятся все варианты расстройств (парциальные и смешанные) газообменной функции лёгких: вентиляции, перфузии, вентиляционно-перфузионных соотношений, диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану.
- Внелёгочные (экстрапульмональные) причины.

† Расстройства механизмов нейрогенной регуляции внешнего дыхания (например, при травмах, инсультах, опухолях мозга).

† Нарушения реализации эфферентных регуляторных воздействий в нервно-мышечных синапсах межрёберных мышц и диафрагмы (например, при полиомиелите, миастениях, полиневритах).

† Расстройства функции дыхательной мускулатуры (например, при миалгиях и миодистрофиях межрёберных мышц).

† Нарушения дыхательных экскурсий грудной клетки (например, при травмах рёбер или позвоночника, анкилозе суставов рёбер).

† Системная недостаточность кровообращения в лёгких (например, при сердечной недостаточности или анемиях).

Формы дыхательной недостаточности

Формы дыхательной недостаточности приведены на рис. 23-9.

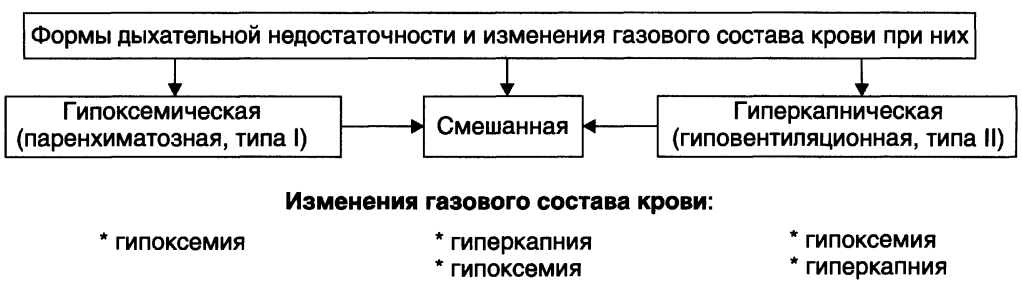


Рис. 23-9. Формы дыхательной недостаточности и изменения газового состава крови при них.

- Гипоксемическая (паренхиматозная, типа I). Характеризуется снижением парциального напряжения кислорода в артериальной крови (гипоксемией).

  Основные причины: нарушение диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану (наиболее частый фактор), расстройства перфузии лёгких, нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений, экзогенная гипоксия (гипо- и нормобарическая).

  Гипоксемическая форма дыхательной недостаточности встречается при тяжёлых поражениях паренхимы лёгких — этим и определяется одно из её названий (например, при генерализованном инфицировании их, аспирации жидкости, бронхитах и бронхиолитах, вдыхании токсичных газов, отёке лёгких, шоке).

- Гиперкапническая (гиповентиляционная, типа II). Характеризуется гипоксемией и гиперкапнией.

  Основные причины: альвеолярная гиповентиляция (основной фактор) и нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений (в связи с недостаточной вентиляцией альвеол).

Гиперкапническая форма лёгочной недостаточности наблюдается при бронхитах, бронхопневмониях, бронхиальной астме, опухолях бронхов.

- Смешанная форма. Характеризуется первичной гиперкапнией и гипоксемией.

Основные причины: острые и хронические заболевания лёгких, ведущие к гиповентиляции обструктивного типа (например, бронхиты, бронхиальная астма, обструктивная эмфизема лёгких, бронхоэктатическая болезнь, пневмонии и абсцессы лёгких).

РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ

Респираторный дистресс-синдром взрослых («влажное лёгкое») — острая форма дыхательной недостаточности преимущественно гипоксемического типа. Название синдрома отражает определённое сходство клинических, морфологических и функциональных изменений с респираторным дистресс-синдромом новорождённых. Однако основными причинами последнего (в отличие от дистресс-синдрома взрослых) являются нарушения синтеза сурфактанта и его выделения на поверхность альвеолоцитов, а также избыточная податливость грудной клетки.

Причины

Наиболее частые причины респираторного дистресс-синдрома взрослых представлены на рис. 23-10.

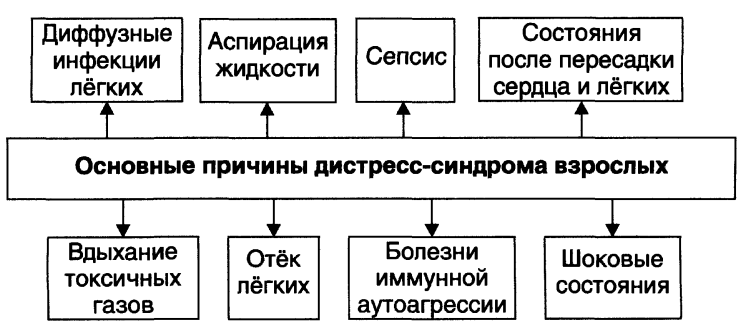


Рис. 23-10. Основные причины дистресс-синдрома взрослых.

Патогенез

Основные звенья патогенеза респираторного дистресс-синдрома взрослых представлены на рис. 23-11.

Существенно, что исходом всех направлений развития дистресс-синдрома является гипоксемия.

Рис. 23-11. Основные звенья патогенеза дистресс-синдрома взрослых.

Проявления

Дистресс-синдром развивается, как правило, через 20—40 ч после действия причинного фактора и характеризуется прогрессирующим течением.

Наиболее характерны следующие проявления.

- Одышка. Для дистресс-синдрома характерно тахипноэ.
- Увеличение МОД.

- Уменьшение лёгочных объёмов (общей ёмкости лёгких, остаточного объёма лёгких, ЖЁЛ, функциональной остаточной ёмкости лёгких).
- Гипоксемия, острый дыхательный алкалоз.
- Увеличение сердечного выброса (в терминальной стадии синдрома — снижение).

ГЛАВА 24

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Органы пищеварения имеют тесную структурно-функциональную связь и представляют единую физиологическую систему. Именно поэтому первичное или преимущественное поражение какого-либо отдела системы пищеварения, как правило, приводит к расстройствам её функционирования в целом.

ЭТИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Причины

Причины, вызывающие патологию ЖКТ подразделяют на повреждающие органы пищеварения непосредственно и опосредованно.

- Факторы, непосредственно повреждающие органы пищеварения, многочисленны (рис. 24-1).
- Факторы, повреждающие органы пищеварения опосредованно, приведены на рис. 24-2.

† Патогенные факторы, поражающие другие физиологические системы:

‡ При почечной недостаточности мочевина и ряд других веществ выводятся из организма кишечником, что сопровождается повреждением его слизистой оболочки.

‡ При кортикостеромах высокая концентрация в крови минерало- и кортикостероидов приводит к образованию «стероидных» язв на поверхности слизистой оболочки желудка и/или кишечника.

‡ При поражении печени нарушается выработка жёлчи, необходимой для пищеварения.

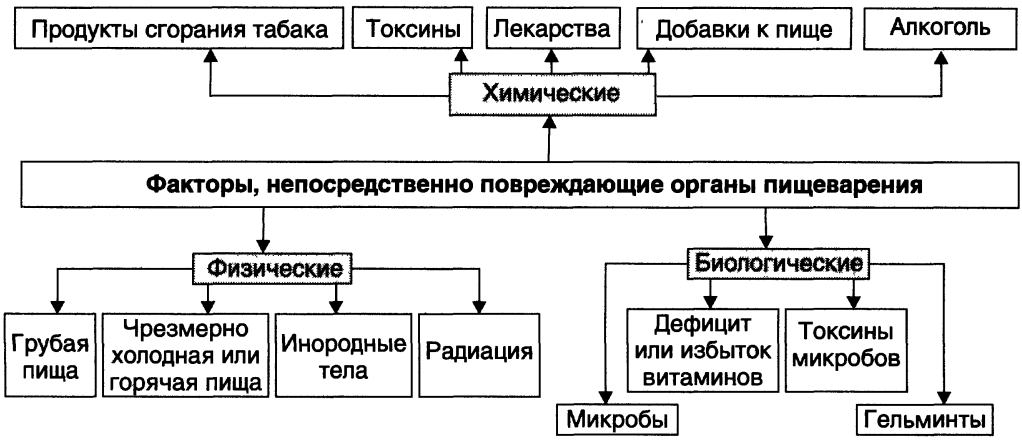


Рис. 24-1. Основные причины нарушения пищеварения в желудке и кишечнике: факторы, непосредственно повреждающие органы пищеварения.

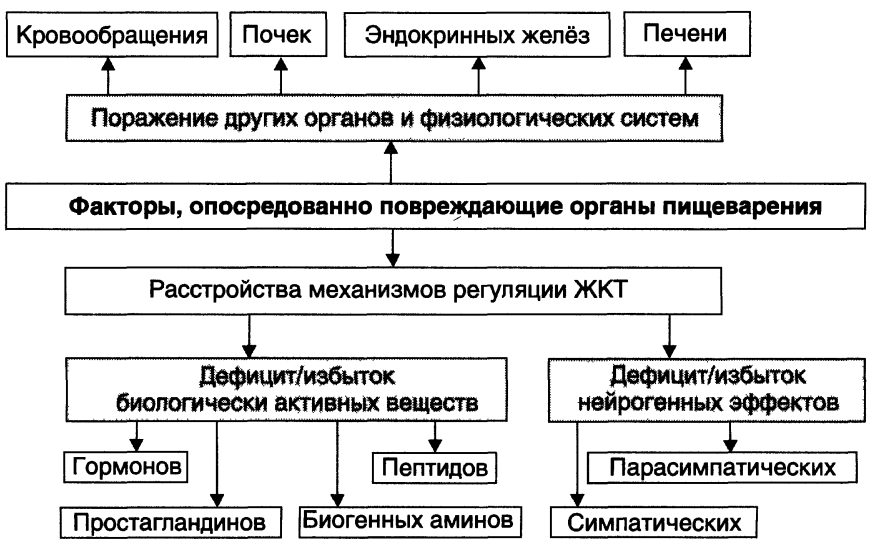


Рис. 24-2. Основные причины нарушения пищеварения в желудке и кишечнике: факторы, опосредованно повреждающие органы пищеварения.

† Нарушения нервной и эндокринной регуляции функций ЖКТ (дефицит или избыток БАВ и/или нейрогенных эффектов) имеют важное значение в патогенезе заболеваний ЖКТ. Органы пищеварения, помимо общей соматической и вегетативной иннервации, имеют собственную нервную систему (энтеральная нервная система и собственный эндокринный аппарат (энтероэндокринная система).

‡ **Нервный аппарат ЖКТ**. Энтеральная нервная система — совокупность собственных нервных клеток (*интрамуральные* нейроны) пищеварительного тракта, а также отростков вегетативных нейронов, расположенных за пределами пищеварительной трубки (*экстрамуральные* нейроны). Регу-

ляция двигательной и секреторной активности ЖКТ — главная функция энтеральной нервной системы.

‡ **Энтероэндокринная система**. Включает эндокринные (энтероэндокринные) клетки слизистой оболочки и желёз пищеварительной трубки. Сюда же относят некоторые нейроны энтеральной нервной системы, секретирующие гормоны (в ряде случаев те же, что и энтероэндокринные клетки). По этой причине эндокринную систему ЖКТ часто называют нейроэндокринной системой.

§ Энтероэндокринные клетки находятся в слизистой оболочке кишечного типа среди эпителиальных клеток крипт в кишечнике, в железах желудка и двенадцатиперстной кишки (см. статью «Клетки энтероэндокринные» в приложении «Справочник терминов»). Клетки слюнных и *бруннеровых* желёз двенадцатиперстной кишки секретируют эпидермальный фактор роста (EGF). При поступлении пищи в просвет ЖКТ различные эндокринные клетки под действием растяжения стенки, под влиянием самой пищи или изменения pH в просвете пищеварительного канала начинают выделять гормоны в ткани и в кровь. Активность энтероэндокринных клеток находится под контролем вегетативной нервной системы.

§ Интрамуральные нейроны пищеварительного тракта выделяют нейропептид Y, относящийся к кальцитониновому гену пептид, вещество P, гастрин, гастрин-рилизинг-гормон, нейротензин, метионин-энкефалин, секретин и другие пептиды.

‡ Функции БАВ в пищеварительном тракте.

Адреналин и норадреналин *подавляют* перистальтику кишечника и моторику желудка, *сужают* просвет кровеносных сосудов стенки пищеварительного канала.

Ацетилхолин *стимулирует* все виды секреции в желудке, двенадцатиперстной кишке, поджелудочной железе, а также моторику желудка и перистальтику кишечника.

Брадикинин *стимулирует* моторику желудка. Вазодилататор.

VIP *стимулирует* моторику и секрецию в желудке, перистальтику и секрецию в кишечнике. Мощный **вазодилататор**. Выделяется в ответ на стимуляцию блуждающего нерва.

Вещество P вызывает незначительную деполяризацию нейронов в ганглиях межмышечного сплетения, *сокращение* ГМК.

Гастрин *стимулирует* секрецию слизи, бикарбоната, ферментов, соляной кислоты в желудке, *подавляет* эвакуацию из желудка, *стимулирует* перистальтику кишечника и секрецию инсулина, *стимулирует* пролиферацию клеток в слизистой оболочке.

Гастрин-рилизинг-гормон *стимулирует* секрецию гастрина и гормонов поджелудочной железы.

Гистамин *стимулирует* секрецию в железах желудка и перистальтику.

Глюкагон *стимулирует* секрецию слизи и бикарбоната, *подавляет* перистальтику кишечника.

Желудочный ингибирующий пептид *подавляет* желудочную секрецию и моторику желудка.

Мотилин *стимулирует* моторику желудка.

Нейропептид Y *подавляет* моторику желудка и перистальтику кишечника, *усиливает* вазоконстрикторный эффект норадреналина во многих сосудах, включая чревные.

Панкреатический полипептид *угнетает* секрецию сока поджелудочной железы.

Пептид, связанный с кальцитониновым геном, *подавляет* секрецию в желудке, вазодилататор.

Простагландин Е *стимулирует* секрецию слизи и бикарбоната в желудке.

Секретин *подавляет* перистальтику кишечника, *активирует* эвакуацию из желудка, *стимулирует* секрецию сока поджелудочной железы.

Серотонин *стимулирует* перистальтику.

Соматостатин *подавляет* все процессы в пищеварительном тракте.

Холецистокинин *стимулирует* перистальтику кишечника, но *подавляет* моторику желудка; *стимулирует* поступление жёлчи в кишечник и секрецию в поджелудочной железе, *усиливает* высвобождение инсулина. Холецистокинин имеет значение для процесса медленной эвакуации содержимого желудка, расслабления сфинктера *Одди*.

Эпидермальный фактор роста (EGF) *стимулирует* регенерацию клеток эпителия в слизистой оболочке желудка и кишечника.

‡ Влияние гормонов на основные процессы в ЖКТ.

Секреция слизи и бикарбоната в желудке. *Стимулируют* гастрин, гастринрилизинг-гормон, глюкагон, ПгЕ, эпидермальный фактор роста (EGF). *Подавляет* соматостатин.

Секреция пепсина и соляной кислоты в желудке. *Стимулируют* ацетилхолин, гистамин, гастрин. *Подавляют* соматостатин и желудочный ингибирующий пептид.

Моторика желудка. *Стимулируют* ацетилхолин, мотилин, VIP. *Подавляют* соматостатин, холецистокинин, адреналин, норадреналин, желудочный ингибирующий пептид.

Перистальтика кишечника. *Стимулируют* ацетилхолин, гистамин, гастрин (подавляет эвакуацию из желудка), холецистокинин, серотонин, брадикинин, VIP. *Подавляют* соматостатин, секретин, адреналин, норадреналин.

Секреция сока поджелудочной железы. *Стимулируют* ацетилхолин, холецистокинин, секретин. *Подавляют* панкреатический полипептид, соматостатин.

Секреция инсулина. *Стимулируют* ацетилхолин, гастрин-рилизинг-гормон, холецистокинин, VIP, увеличение концентрации глюкозы. *Подавляют* соматостатин, адреналин, норадреналин.

Желчеотделение. *Стимулируют* гастрин, холецистокинин.

Факторы риска

Реализации действия причинных агентов способствует множество факторов.

- Нарушение реактивности организма (расстройства системы пищеварения часто наблюдаются при гиперреактивных состояниях, например, на фоне сенсибилизации или длительного эмоционального перенапряжения).
- Пол (например, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки чаще выявляется у мужчин).
- Возраст (расстройства пищеварения значительно чаще наблюдаются в зрелом и пожилом возрасте).
- Наследственная предрасположенность (например, при пептических язвах желудка часто обнаруживается семейная предрасположенность).

Типовые формы патологии желудочно-кишечного тракта

Основные расстройства и наиболее клинически значимые типовые формы патологии ЖКТ приведены на рис. 24-3.

РАССТРОЙСТВА ВКУСА

Расстройства вкуса (ощущений горького, сладкого, кислого, солёного) подразделяют на агевзии, гипогевзии, гипергевзии, парагевзии и дисгевзии (термины происходят от гр. *geusis* — вкус).

Агевзии и гипогевзии

Отсутствие или снижение вкусовых ощущений — агевзия или гипогевзия, соответственно.

Причины: функциональные расстройства и поражение структур вкусового анализатора:

- Рецепторных (например, при химических ожогах или глосситах).

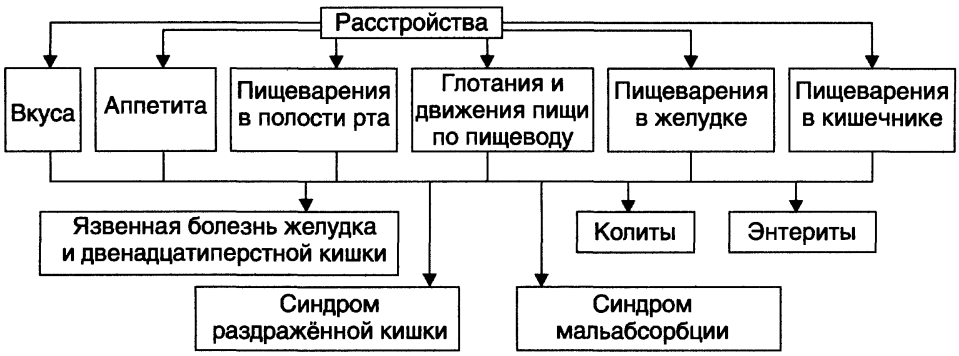


Рис. 24-3. Типовые формы патологии системы пищеварения.

- Нервных стволов, проводящих импульсы от рецепторов к нервным центрам (например, при повреждении, разрыве, невритах, нейродистрофиях язычного и/или языкоглоточного нервов, а также альтерации области таламуса).
- Нейронов коркового анализатора вкусовых ощущений (например, при энцефалитах, кровоизлияниях, неврозах, нервно-психических болезнях).

Гипергевзия

Патологическое усиление вкусовых ощущений — гипергевзия. Основные причины:

- Гиперсенситизация рецепторов (например, при трансмембранном дисбалансе ионов или расстройстве КЩР интерстициальной жидкости ткани языка).
- Поражение корковых нейронов, участвующих в формировании вкусовых ощущений (например, при неврозах или психических расстройствах).

Нарушение адекватности вкусовых ощущений реальному раздражителю

Различают парагевзии и дисгевзии.

- Парагевзия — качественное отличие вкусового ощущения от тех, которые данное вещество вызывает в норме (т.е. ложное ощущение). Например, кислое воспринимается как горькое, сладкое — как солёное.
- Дисгевзия — патологическое изменение (извращение) вкусовых ощущений и склонностей (например, употребление пищевых продуктов, испорченных или опасных для здоровья веществ — травы, бумаги, песка, экскрементов).

Основные причины парагевзий и дисгевзий: расстройства в центральных нервных структурах, участвующих в формировании вкусовых ощущений (например, при энцефалитах, шизофрении, неврозах). Возможные последствия расстройств вкуса: нарушения аппетита и функций желудка и кишечника и в целом — пищеварения.

НАРУШЕНИЯ АППЕТИТА

К нарушениям аппетита — субъективного ощущения, связанного с потребностью организма в качестве и количестве пищи, — относят анорексию, гипорексию, гиперрексию и парарексии (термины происходят от гр. *orexis* — аппетит).

Анорексия и гипорексия

К основным причинам отсутствия или значительного снижения аппетита (анорексии и гипорексии соответственно) относятся острые заболевания различных органов и их систем, тяжёлые и длительные страдания (например, онкологические), а также нейро- и/или психогенные расстройства (например, неврогенная анорексия, её характеристика приведена в статье «Анорексия» приложения «Справочник терминов»).

- В патогенезе анорексий существенное значение имеют нарушения метаболизма орексинов, кахектина (ФНОα), холецистокинина, нейропептида Y и ряда других нейропептидов.
- Примеры состояний, при которых наблюдается снижение или отсутствие аппетита: патология органов системы пищеварения (например, гастриты, энтероколиты, опухоли), интоксикации экзо- и эндогенными веществами (например, этанолом, препаратами ртути, никотином, бактериальными ядами, продуктами нарушенного метаболизма или распада опухолевых тканей), нейро- и психопатии (например, при травмах мозга, энцефалитах, инсультах в области гипоталамуса, неврозах, ряде психических болезней), эндокринопатии (например, болезнь *Симмондса* или гипокортицизм).
- Последствия: снижение массы тела, вплоть до истощения (кахексии), расстройства пищеварения, дистрофии, в тяжёлых случаях — иммунодефицит.

Гиперрексия и булимия

Патологическое повышение аппетита — гиперрексия, вплоть до булимии. Эти состояния сочетаются с полифагией (избыточное потребление пищи) и акорией (снижением или отсутствием чувства насыщения) и рассмотрены в статье «Булимия» приложения «Справочник терминов».

Парарексия

Патологически изменённый аппетит — парарексия — проявляется употреблением в пищу несъедобных веществ (например, мела, смолы, угля, золы и др.) вследствие нарушений центральных (нейрогенных) механизмов формирования аппетита (например, в связи с травмой мозга, ростом внутричерепных опухолей, кровоизлияниями в ткань мозга, развитием психических болезней).

РАССТРОЙСТВА ПИЩЕВАРЕНИЯ В ПОЛОСТИ РТА

Расстройства пищеварения в полости рта связаны с нарушениями образования и выделения слюны (саливации) и пережёвывания пищи.

Нарушения саливации

Различают гипосаливацию и гиперсаливацию.

- Гипосаливация (гипосиалия), вплоть до прекращения образования и выделения слюны в полость рта.

  † Наиболее частые причины.

  ‡ Поражение слюнных желёз (например, при их воспалении, разрушении растущей опухолевой тканью, хирургическим удалением, атрофии паренхимы, воздействии на неё токсинов или проникающей радиации).

  ‡ Сдавление протоков слюнных желёз извне и/или закрытие их изнутри (опухолью окружающих тканей, отёчной жидкостью, рубцовой тканью, камнем, густым секретом).

  ‡ Значительная и длительная гипогидратация организма (приводит к уменьшению жидкой части слюны).

  ‡ Нарушения нейрогуморальной регуляции процесса образования слюны (например, при поражении нейронов гипоталамуса, коры, а также нервных стволов, иннервирующих железы, при гипертиреоидных состояниях).

  † Последствия.

  ‡ Недостаточное смачивание и набухание пищевого комка.

  ‡ Затруднения пережёвывания и глотания пищи в результате её недостаточного увлажнения и сухости слизистой рта (ксеростомия).

  ‡ Частое развитие стоматитов, гингивитов, глосситов, кариеса зубов. Это обусловлено дефицитом лизоцима и других бактерицидных веществ в малом количестве слюны и повреждением сухой слизистой оболочки плохо смоченными кусочками пищи.

  ‡ Недостаточная обработка углеводов пищи в связи с дефицитом амилазы в слюне. Однако это компенсируется амилазами кишечника и к существенным нарушениям переваривания пищи в целом не приводит.

- Гиперсаливация (гиперсиалия) — повышенное образование и выделение слюны в ротовую полость.

  † Наиболее частые причины: активация нейрогенных парасимпатических влияний на слюнные железы (например, при повышении возбудимости нейронов блуждающего нерва под влиянием ЛС, токсинов, при неврозах, энцефалитах), острые стоматиты и гингивиты, интоксикации орга-

низма соединениями ртути, никотином, эндогенными веществами (при уремии, комах, токсикозе беременных), инфП в полости рта, глистные инвазии.

† Последствия.

‡ Разведение и ощелачивание желудочного содержимого избытком слюны. Это снижает пептическую активность желудочного сока, бактериостатическую и бактерицидную его способность.

‡ Ускорение эвакуации желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку.

‡ Гипогидратация организма при сплёвывании избытка слюны или стекании её изо рта у тяжелобольных пациентов.

Нарушения пережёвывания пищи

† Основные причины: заболевания полости рта (стоматиты, гингивиты, глосситы, пародонтиты, пародонтоз и др.), сопровождающиеся болевыми ощущениями; недостаток или отсутствие зубов, патология суставно-мышечного аппарата нижней челюсти (например, переломы костей, атрофия мышц, их гипертонус), привычное недостаточное пережёвывание пищи (например, при еде «на ходу», во время чтения и др.).

† Возможные последствия: механическое повреждение слизистой оболочки желудка плохо пережёванной пищей, нарушение желудочной секреции и моторики.

РАССТРОЙСТВА ГЛОТАНИЯ

К расстройствам глотания и движения пищи по пищеводу относятся дисфагии, афагия (от гр. *dys* — расстройство, *phagein* — поедать) и различные дисфункции пищевода.

Дисфагии и афагии

- Дисфагии — состояния, характеризующиеся затруднениями проглатывания твёрдой пищи и воды, а также попаданием пищи или жидкости в носоглотку, гортань и верхние дыхательные пути.
- Афагия — состояние, характеризующееся невозможностью проглатывания твёрдой пищи и жидкости.

Наиболее частые причины.

- Сильная боль в полости рта (в результате воспалительных процессов, изъязвлений слизистой оболочки, повреждений или переломов костей черепа и др.).

- Патология суставов нижней челюсти и/или жевательных мышц (например, артрозы, артриты, а также спазмы, гипертонус или гипотонус жевательных мышц, их парезы и параличи).
- Поражение нейронов центра глотания и его проводящих путей (наиболее часто при нарушении мозгового кровообращения).
- Нарушение афферентной и эфферентной иннервации жевательных мышц (например, при повреждении и/или воспалении ветвей блуждающего, тройничного, языкоглоточного нервов).
- Патологические процессы в глотке и пищеводе (например, рубцы, новообразования, язвы).
- Психические расстройства (например, афагия при истерическом эпизоде или сильном стрессе).

Последствия дисфагии и афагии.

- Нарушения поступления пищи в желудок и (в связи с этим) расстройства пищеварения и питания.
- Аспирация пищи с развитием бронхоспазма, бронхита, аспирационной пневмонии, абсцесса лёгкого.
- Асфиксия (при попадании большого количества пищи в дыхательные пути, например, у злоупотребляющих алкоголем или при выходе из наркоза).

Дисфункции пищевода

Дисфункции пищевода характеризуются затруднением движения пищи по пищеводу, её прохождения в желудок и забросом содержимого желудка в пищевод (рефлюкс). Наиболее часто дисфункции пищевода развиваются на уровнях верхнего и нижнего его сфинктеров.

- Верхний пищеводный сфинктер и тело пищевода.
  - † Причины.
    - ‡ Нейрогенные расстройства регуляции моторики пищевода (например, при энцефалитах, дистрофических и деструктивных изменениях нейронов блуждающего нерва и интрамуральных пищеводных сплетений, при психических расстройствах, в условиях патологического стресса). При этом вагусные влияния усиливают перистальтику пищевода, а интрамуральные сплетения могут как активировать (через холинергические мускариновые m_2-рецепторы), так и тормозить (через никотиновые и мускариновые m_1-рецепторы) сокращение продольных и циркулярных слоёв мышц пищевода.
    - ‡ Гуморальные нарушения регуляции тонуса и перистальтики пищевода. Они заключаются в избыточных эффектах VIP и оксида азота.
    - ‡ Склеротические изменения в стенке пищевода (например, после химических или термических ожогов, при дерматомиозите или генера-

лизованной склеродермии, после заживления язв и обширных эрозий).

‡ Спазм стенки пищевода (например, локальный или диффузный эзофагоспазм при невротических состояниях или проглатывании большого куска твёрдой пищи).

† Последствия. К числу основных двигательных расстройств тела пищевода относят ахалазию и диффузный спазм пищевода.

‡ Ахалазия — состояние, проявляющееся длительным спазмом ГМК стенки тела пищевода, его нижнего сфинктера, утратой перистальтики и недостаточным расслаблением сфинктера.

‡ Диффузный спазм пищевода. Характеризуется сокращением ГМК всех отделов стенки пищевода при сохранении нормального тонуса (в отличие от ахалазии) нижнего пищеводного сфинктера.

• Нижняя часть пищевода и нижний сфинктер пищевода.

† Причины.

‡ Нарушение холинергической иннервации стенки пищевода (например, при энцефалитах или невритах с поражением тел нейронов и нервных стволов блуждающего нерва и интрамуральных сплетений).

‡ Снижение или усиление эффектов БАВ, регулирующих тонус мышц пищевода (повышающих тонус: мотилина, гастрина, вещества Р и др., снижающих тонус: серотонина, секретина, VIP, соматостатина, дофамина, оксида азота).

† Последствия.

‡ Ахалазия кардиального отдела пищевода — состояние, характеризующееся нарушением расслабления нижнего сфинктера пищевода во время процесса глотания.

Проявления: пищеводная дисфагия (заключается в замедлении движения пищи по пищеводу после её проглатывания и задержке её эвакуации в желудок), ощущение тяжести и болей в грудной клетке, снижение массы тела (вследствие нарушения поступления пищи в желудок и кишечник).

‡ Гастроэзофагеальный рефлюкс — заброс содержимого желудка в пищевод. Частое повторение и длительное сохранение рефлюкса обозначают как гастроэзофагеальный рефлюксный синдром (или болезнь). Для этого состояния характерны следующие симптомы:

§ Отрыжка — неконтролируемое выделение газов и/или пищи (малого количества) из желудка в пищевод и ротовую полость.

§ Срыгивание (регургитация) — непроизвольный заброс части желудочного содержимого в полость рта и носовые ходы. Наблюдается у новорождённых детей и при ахалазии у взрослых.

§ Изжога — неприятное субъективное ощущение жжения в эпигастральной области. Является результатом заброса кислого содержимого желудка в пищевод.

§ Частая аспирация пищи.

НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ В ЖЕЛУДКЕ

В основе нарушений пищеварения в желудке находятся парциальные, а чаще сочетанные расстройства секреторной, моторной, всасывательной, барьерной и защитной функций желудка.

Расстройства секреторной функции

Характеристика расстройств секреторной функции желудка приведена на рис. 24-4.

Рис. 24-4. Типовые расстройства секреторной функции желудка.

В целом указанные нарушения обусловливают несоответствие динамики и/или уровня секреции различных компонентов желудочного сока текущим реальным потребностям в них.

- Нарушения динамики и общего объёма секреции желудочного сока.

  В зависимости от особенностей изменения секреторной функции желудка выделяют несколько её типов: тормозной, возбудимый, инертный, астенический.

  † Тормозной тип. Увеличенный латентный период секреции (между пищевой стимуляцией желудка и началом секреции), сниженная интенсивность

нарастания и активности секреции, укороченная длительность секреции, уменьшенный объём секрета. При крайней степени торможения секреции развивается ахилия — практическое отсутствие желудочного сока.

† Возбудимый тип. Укороченный латентный период начала секреции, интенсивное нарастание секреции, увеличенная длительность процесса секреции, повышенный объём желудочного сока.

† Инертный тип. Увеличенный латентный период, замедленное нарастание секреции, медленное её прекращение, увеличенный объём желудочного сока.

† Астенический тип. Укороченный латентный период начала сокоотделения, интенсивное начало и быстрое снижение секреции, малый объём желудочного сока.

† Хаотический тип. Характерно отсутствие каких-либо закономерностей динамики и объёмов секреции, периодов её активации и торможения в течение продолжительного времени (нескольких месяцев и лет). Общее количество сока, как правило, увеличено.

• Виды расстройств желудочной секреции.

К расстройствам желудочной секреции относятся гиперсекреция, гипосекреция и ахилия.

† Гиперсекреция — увеличение количества желудочного сока, повышение его кислотности и переваривающей способности.

‡ Основные причины: увеличение массы секреторных клеток желудка (детерминируется генетически), активация влияний блуждающего нерва (например, при невротических состояниях или конституциональной ваготонии), повышение синтеза и/или эффектов гастрина, гипертрофия и/или гиперплазия энтерохромаффинных (энтероэндокринных) клеток (например, при гипертрофическом гастрите), перерастяжение антрального отдела желудка, действие некоторых ЛС (например, ацетилсалициловой кислоты или кортикостероидов).

‡ Возможные последствия: замедление эвакуации пищевой массы из желудка, эрозии и изъязвления слизистой оболочки желудка, сопровождающийся изжогой гастроэзофагеальный рефлюкс, нарушения пищеварения в кишечнике.

† Гипосекреция — уменьшение объёма желудочного сока, снижение его кислотности и расщепляющей эффективности.

Основные причины: уменьшение массы секреторных клеток (например, при гипо- и атрофической форме хронического гастрита или распадающейся опухоли желудка), снижение эффектов блуждающего нерва (например, при неврозах или конституциональной симпатикотонии), снижение образования гастрина, дефицит в организме белков и витаминов, действие ЛС, снижающих или устраняющих эффекты блужда-

ющего нерва (например, блокаторов холинорецепторов или активаторов холинэстераз).

† Ахилия — состояние, характеризующееся практически полным отсутствием желудочной секреции. Причина ахилии — значительное снижение или прекращение секреторной функции желудка.

Нарушения моторики желудка

Нарушения моторной функции желудка и последствия расстройств желудочной моторики представлены на рис. 24-5.

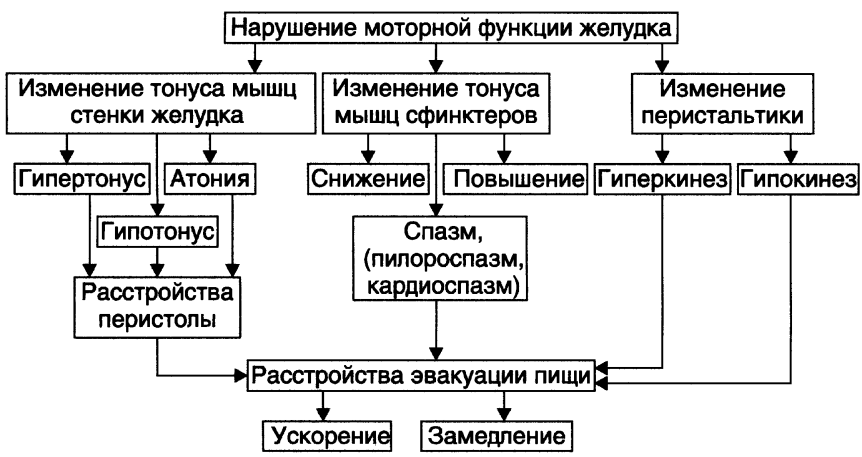


Рис. 24-5. Типовые расстройства моторной функции желудка.

• Виды.

К расстройствам моторики желудка относятся нарушения тонуса ГМК мышечной оболочки желудка (включая мышечные сфинктеры), перистальтики желудка и эвакуации содержимого желудка.

† Нарушения тонуса мышечной оболочки желудка: избыточное повышение (гипертонус), чрезмерное снижение (гипотонус) и атония — отсутствие мышечного тонуса. Изменения мышечного тонуса приводят к нарушениям перистолы — охватывания пищевых масс стенкой желудка и формирования порции пищи для внутрижелудочного переваривания, а также эвакуации её в двенадцатиперстную кишку.

† Расстройства деятельности мышечных сфинктеров желудка в виде снижения (вплоть до их атонии; обусловливает длительное открытие — «зияние» кардиального и/или пилорического сфинктеров) и повышения тонуса и спазма мышц сфинктеров (приводят к кардиоспазму и/или пилороспазму).

† Нарушения перистальтики желудка в виде её ускорения (гиперкинез) и замедления (гипокинез).

† Расстройства эвакуации. Сочетанные и/или раздельные расстройства тонуса и перистальтики стенки желудка приводят либо к ускорению, либо к замедлению эвакуации пищи из желудка.

- Причины.

† Нарушения нервной регуляции двигательной функции желудка: усиление влияний блуждающего нерва стимулирует его моторную функцию, а активация эффектов симпатической нервной системы подавляет её.

† Расстройства гуморальной регуляции желудка. Например, высокая концентрация в полости желудка соляной кислоты, а также секретин, холецистокинин тормозят моторику желудка. Напротив, гастрин, мотилин, сниженное содержание соляной кислоты в желудке стимулируют моторику.

† Патологические процессы в желудке (эрозии, язвы, рубцы, опухоли могут ослаблять либо усиливать его моторику в зависимости от их локализации или выраженности процесса).

- Последствия.

В результате нарушений моторики желудка возможно развитие синдрома раннего насыщения, изжоги, тошноты, рвоты и демпинг-синдрома.

† Синдром раннего (быстрого) насыщения. Является результатом снижения тонуса и моторики антрального отдела желудка. Приём небольшого количества пищи вызывает чувство тяжести и переполнения желудка. Это создаёт субъективные ощущения насыщения.

† Изжога — ощущение жжения в области нижней части пищевода (результат снижения тонуса кардиального сфинктера желудка, нижнего сфинктера пищевода и заброса в него кислого желудочного содержимого).

† Тошнота. При подпороговом возбуждении рвотного центра развивается тошнота — неприятное, безболезненное субъективное ощущение, предшествующее рвоте.

† Рвота — непроизвольный рефлекторный акт, характеризующийся выбросом содержимого желудка (иногда и кишечника) наружу через пищевод, глотку и полость рта.

‡ Механизмы развития: усиленная антиперистальтика стенки желудка, сокращение мышц диафрагмы и брюшной стенки, расслабление мышц кардиального отдела желудка и пищевода, возбуждение рвотного центра продолговатого мозга.

‡ Значение рвоты:

§ Защитное (при рвоте из желудка устраняются токсичные вещества или инородные тела).

§ Патогенное (потеря организмом жидкости, ионов, продуктов питания, особенно при длительной и/или повторной рвоте).

† Демпинг-синдром — патологическое состояние, развивающееся в результате быстрой эвакуации желудочного содержимого в тонкую кишку. Развивается, как правило, после удаления части желудка.

‡ Патогенез. Основные звенья патогенеза демпинг-синдрома приведены на рис. 24-6.

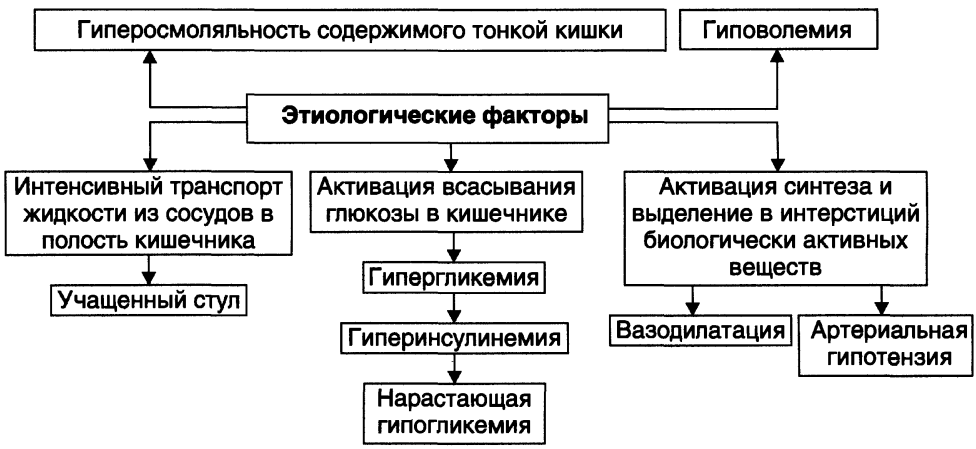


Рис. 24-6. Основные звенья патогенеза демпинг-синдрома.

§ Гиперосмоляльность содержимого тонкой кишки (в результате попадания в неё концентрированной пищи из желудка).

§ Интенсивный транспорт жидкости из сосудов в полость кишечника (по градиенту осмотического давления). Это может привести к учащению стула.

§ Развитие гиповолемии.

§ Активация синтеза и выделение в межклеточное пространство БАВ, вызывающих системную вазодилатацию (вследствие эффектов серотонина, кининов, гистамина и др.) и артериальную гипотензию, включая коллапс.

§ Интенсивное всасывание в кишечнике глюкозы с развитием гипергликемии.

§ Стимуляция образования и инкреции избытка инсулина. Гиперинсулинемия активирует массированный транспорт глюкозы в клетки. Однако к этому времени (обычно через 1,5–2 ч после приёма пищи и быстрой эвакуации её из желудка в кишечник) пища уже утилизирована. В связи с этим развиваются нарастающая гипогликемия, дисбаланс ионов, ацидоз.

‡ Основные проявления: прогрессирующая слабость после приёма пищи, тахикардия, аритмии сердца, острая артериальная гипотензия, сонливость, головокружение, тошнота, мышечная дрожь (особенно конечностей), нарушения сознания.

Расстройства всасывания в желудке

В норме в желудке всасываются вода, алкоголь, электролиты. При случайном или осознанном приёме могут всасываться токсичные агенты. При деструктив-

ных изменениях стенки желудка (в том числе при нарушениях барьерной функции) возможно попадание во внутреннюю среду организма белка, что чревато развитием иммунопатологических процессов: аллергических реакций и состояний иммунной аутоагрессии.

Нарушение барьерной и защитной функции желудка

Слизисто-бикарбонатный барьер защищает слизистую оболочку от действия кислоты, пепсина и других потенциальных повреждающих агентов.

- Компоненты барьера.
  - † Слизь. Постоянно секретируется на поверхность эпителия.
  - † Бикарбонат (ионы HCO_3^-). Секретируется поверхностными слизистыми клетками, оказывает нейтрализующее действие.
  - † pH. Слой слизи имеет градиент pH. На поверхности слоя слизи pH равен 2,0, а в примембранной части — более 7,0.
  - † H^+. Проницаемость плазмолеммы слизистых клеток желудка для H^+ различна. Она незначительна в мембране, обращённой в просвет органа (апикальной), и достаточно высока в базальной части. При механическом повреждении слизистой оболочки, при воздействии на неё продуктов окисления, алкоголя, слабых кислот или жёлчи концентрация H^+ в клетках возрастает, что приводит к их гибели и разрушению барьера.
  - † Плотные контакты. Формируются между поверхностными клетками эпителия. При нарушении их целостности нарушается функция барьера.
- Регуляция. Секрецию бикарбоната и слизи усиливают глюкагон, ПгЕ, гастрин, эпидермальный фактор роста (EGF). Для предупреждения повреждения и восстановления барьера применяют антисекреторные агенты (например, блокаторы гистаминовых рецепторов), Пг, гастрин, аналоги сахаров (например, сукральфат).
- Разрушение барьера.
  - † При неблагоприятных условиях барьер разрушается в течение нескольких минут, происходят гибель клеток эпителия, отёк и кровоизлияния в собственном слое слизистой оболочки. Существуют факторы, неблагоприятные для поддержания барьера, например нестероидные противовоспалительные препараты (аспирин, индометацин), этанол, соли жёлчных кислот.
  - † *Helicobacter pylori* — грамотрицательная бактерия, выживающая в кислой среде желудка. *H. pylori* поражает поверхностный эпителий желудка и разрушает барьер, способствуя развитию гастрита и язвенного дефекта стенки желудка. Этот микроорганизм выделяют у 70% больных язвенной болезнью желудка и 90% больных язвой двенадцатиперстной кишки или антральным гастритом.

† Снижение кислотности в желудке создаёт благоприятные условия для жизнедеятельности и размножения многих микробов, например холерного вибриона, шигелл, амёб. Так, пациенты с желудочной ахилией чаще заболевают инфБ (передающимися орально-фекальным путём), подвергаются интоксикациям, имеют более высокий риск развития новообразований желудка.

РАССТРОЙСТВА ПИЩЕВАРЕНИЯ В КИШЕЧНИКЕ

Расстройства пищеварения в кишечнике обусловлены нарушением основных его функций: переваривающей, всасывательной, моторной и барьерно-защитной.

Нарушения переваривающей функции кишечника

К основным причинам расстройств переваривающей функции относятся нарушения экзокринной функции поджелудочной железы, выделения жёлчи в тонкую кишку и секреции в просвет тонкой кишки слизи и бикарбоната собственными (бруннеровыми) железами стенки двенадцатиперстной кишки и слизи многочисленными бокаловидными клетками ворсинок и крипт кишечника.

- Нарушения экзокринной функции поджелудочной железы.

  Нарушения экзокринной функции поджелудочной железы приводят к панкреатической ахилии.

  Причины.

  † Уменьшение массы поджелудочной железы (например, при некрозе, резекции её части, поражении опухолью, склерозе).

  † Нарушение оттока секрета железы по её протокам в двенадцатиперстную кишку в результате обтурации протоков (камнем, опухолью и др.) или сдавления протоков (например, новообразованием или рубцом).

  † Дискинезия протоков железы (вследствие снижения тонуса или, напротив, спазма ГМК протоков).

  † Нарушение деятельности железы в результате нервных и гуморальных регуляторных расстройств (см. выше, в разделе «Этиология заболеваний ЖКТ»).

- Расстройства выделения жёлчи в тонкую кишку. Рассмотрены в главе 25 «Патофизиология печени».

- Нарушения секреции бокаловидными клетками и бруннеровыми железами.

  Основные причины: атрофия или гипотрофия слизистой оболочки кишечника (например, при хроническом энтерите), резекция части тонкой кишки, язвенно-эрозивные и некротические изменения в слизистой оболочке кишечника (например, при острых энтеритах, интоксикациях, ишемии стенки кишки).

Нарушения переваривающей функции кишечника приводят к расстройствам полостного и пристеночного (мембранного) пищеварения (в том числе к развитию синдрома мальабсорбции). Эти же расстройства сказываются и на состоянии организма в целом в силу дефицита субстратного и энергетического обеспечения организма и развития кишечной аутоинфекции и интоксикации.

Расстройства всасывательной функции кишечника

Основные причины расстройств всасывательной функции кишечника.

- Недостаточное полостное и мембранное пищеварение.
- Ускорение эвакуации кишечного содержимого (например, при поносах).
- Атрофия ворсинок слизистой оболочки кишечника.
- Избыточное содержание экссудата на поверхности слизистой оболочки (например, при острых кишечных инфекциях, при хронических энтеритах).
- Резекция большого фрагмента тонкой кишки (например, при ее опухолевом поражении и/или некрозе).
- Расстройства крово- и лимфообращения в стенке кишечника.

Расстройства кишечного всасывания являются значимым компонентом патогенеза синдрома мальабсорбции.

Нарушение моторной функции кишечника

Формы нарушения моторики кишечника разнообразны. Крайними вариантами нарушений являются диарея и запор (рис. 24-7).

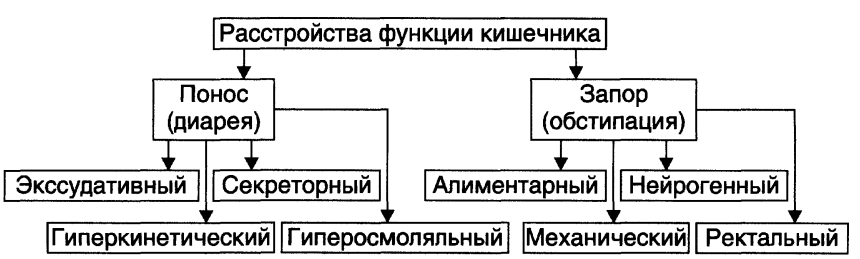


Рис. 24-7. Типовые формы нарушения моторной функции кишечника и их разновидности.

- Диарея.

Понос (диарея, от гр. *diarrheo* — истекаю) — учащенный (более 2–3 раз в сутки) стул жидкой или кашицеобразной консистенции, сочетающийся с усилением моторики кишечника.

† Основные виды и механизмы возникновения.

‡ Экссудативный. Результат избыточного образования воспалительного экссудата слизистой оболочкой кишечника (например, при инфекционных и неинфекционных энтеритах и колитах).

‡ Секреторный. Следствие чрезмерной секреции жидкости в просвет кишечника (например, при холере, вирусных энтероколитах, СПИДе, гиперпродукции VIP опухолевой тканью поджелудочной железы).

‡ Гиперосмоляльный. Результат значительной гиперосмоляльности кишечного содержимого (например, при нарушении всасывания компонентов кишечного химуса при мальабсорбции или передозировке солевых слабительных).

‡ Гиперкинетический. Следствие гиперсекреции и повышенной перистальтики кишечника (например, при энтероколитах, синдроме раздражённой кишки.

† Последствия: гипогидратация организма, вплоть до эксикоза (крайняя степень гипогидратации организма); гиповолемия и нередко — артериальная гипотензия, нарушения электролитного баланса и КЩР (различного характера и выраженности в зависимости от основного заболевания).

• Обстипация.

Запор (обстипация) — длительная задержка стула или затруднение опорожнения кишечника (до 3 сут и более). Наблюдается у 25–30% людей в возрасте старше 70 лет.

† Основные виды и механизмы возникновения.

‡ Алиментарный (малообъёмный). Является результатом малого объёма кишечного содержимого (например, при хроническом недоедании, малом потреблении жидкости, недостатке овощей и фруктов в пище, употреблении легкоусвояемой пищи). Малый объём кишечного содержимого и экскрементов недостаточен для активации рефлекторного процесса дефекации.

‡ Нейрогенный (спастический и атонический запоры).

§ Спастический запор. Чрезмерное повышение вагальных нейрогенных влияний на стенку кишечника может привести к спазму её мускулатуры. Это замедляет эвакуацию пищи и опорожнение кишечника.

§ Атонический запор. Снижение нейроэффекторных воздействий на мускулатуру кишечника вызывает его гипотонию и задержку стула.

‡ Ректальный. Является следствием патологических процессов в прямой кишке (например, трещины или парапроктита), сопровождающихся болью. Это подавляет рефлекс дефекации.

‡ Механический. Результат механической задержки эвакуации кишечного содержимого (например, опухолью, рубцом).

Нарушения барьерно-защитной функции кишечника

Стенка кишечника является эффективным механическим, физико-химическим и иммунологическим барьером для кишечной флоры и токсичных веществ, образующихся при переваривании пищи и выделяемых микроорганизмами.

Нарушения барьерной функции кишечника могут привести к инфицированию организма, развитию токсинемии или токсикоинфекции, расстройствам процесса пищеварения и жизнедеятельности организма в целом.

Характеристика отдельных форм патологии желудочно-кишечного тракта

В этом разделе рассмотрены наиболее характерные и имеющие важное клиническое значение формы патологии ЖКТ: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, синдром нарушенного всасывания, синдром раздражённой кишки, неспецифический язвенный колит и хронический колит.

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Термины «пептическая язва», «язвенная болезнь», «пептическая язвенная болезнь» применяют по отношению к группе заболеваний ЖКТ, характеризующихся образованием участков деструкции слизистой оболочки органов ЖКТ. Пептические язвы чаще обнаруживают в желудке и проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки, иногда в дистальной части пищевода и редко в тонкой кишке (обычно сочетаются с дивертикулом *Меккеля*, содержащем фрагменты слизистой оболочки желудочного типа). Синдром *Золлингера–Эллисона* также можно рассматривать как разновидность язвенной болезни. Основное значение в язвенном процессе имеют повреждение защитного барьера слизистой оболочки желудка, а также нарушения регуляции кислотообразующей, кислотонейтрализующей, эвакуаторной функций желудка и двенадцатиперстной кишки, генетический, бактериальный и другие факторы.

Язвенной болезнью страдает до 5% взрослого населения (при массовых профилактических осмотрах язвы и рубцовые изменения стенки желудка и двенадцатиперстной кишки обнаруживают у 10–20% обследованных).

- Пик заболеваемости наблюдается в возрасте 40–60 лет.
- Заболеваемость выше у городских жителей, чем у сельских.
- У мужчин язвенная болезнь развивается чаще, преимущественно в возрасте до 50 лет.
- Дуоденальные язвы преобладают над желудочными в пропорции 3:1 (в молодом возрасте — 10:1).

- В возрасте до 6 лет пептическую язву обнаруживают с равной частотой у девочек и мальчиков (с одинаковой локализацией в двенадцатиперстной кишке и желудке). У детей старше 6 лет язвы чаще регистрируют у мальчиков с преимущественной локализацией в двенадцатиперстной кишке.
- Рецидивирование наблюдается примерно у 60% пациентов в течение первого года после заживления язвы двенадцатиперстной кишки и у 80–90% в течение двух лет.
- Смертность обусловлена в основном кровотечением (оно наблюдается у 20–25% пациентов) и перфорацией стенки желудка или двенадцатиперстной кишки с развитием перитонита. Смертность при перфорации стенки желудка примерно в 3 раза выше, чем при перфорации стенки двенадцатиперстной кишки.

Болезнь язвенная желудка

Классификация

- Тип I. Большинство язв первого типа возникает в теле желудка, а именно в области, называемой местом наименьшего сопротивления (*locus minoris resistentiae*), — так называемой переходной зоне, расположенной между телом желудка и антральным отделом.
- Тип II. Язвы желудка, возникающие вместе с язвой двенадцатиперстной кишки.
- Тип III. Язвы пилорического канала. По своему течению и проявлениям они больше похожи на язвы двенадцатиперстной кишки, чем желудка.
- Тип IV. Высокие язвы, локализующиеся около пищеводно-желудочного перехода на малой кривизне желудка. Несмотря на то что они протекают, как язвы типа I, их выделяют в отдельную группу, так как они склонны к малигнизации.

Болезнь язвенная двенадцатиперстной кишки

Большая часть язв двенадцатиперстной кишки располагается в начальной её части (в луковице); их частота одинакова как на передней, так и на задней стенке. Примерно 5% язв двенадцатиперстной кишки расположено постбульбарно. Язвы пилорического канала следует лечить, как дуоденальные, хотя анатомически они располагаются в желудке. Нередко эти язвы не поддаются медикаментозной терапии и требуют оперативного лечения (преимущественно по поводу развивающегося стеноза выходного отдела желудка).

Этиология язвенной болезни

Основную роль в развитии язвенной болезни играет *Helicobacter pylori*. Среди других причин заболевания выделяют алиментарные погрешности (нарушение режима и характера питания: длительное употребление грубой пищи, еда всухомятку,

длительные перерывы между приёмами пищи и т.д.), нервно-психический (стрессовый) фактор, повышение секреции желудочного сока и снижение активности защитных факторов (мукопротеидов, бикарбонатов), наличие вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем), наследственные факторы и др.

Язвенная болезнь является результатом действия множества взаимопотенцирующих этиологических факторов. Наиболее значимые факторы риска приведены на рис. 24-8.

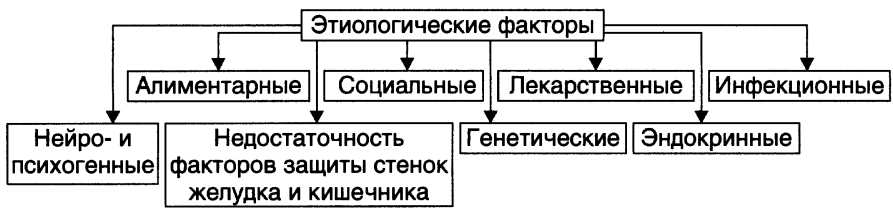


Рис. 24-8. Основные этиологические факторы язвенной болезни желудка и кишечника.

- Социальные (нейро- и психогенные) факторы.
  - † Длительные стрессы, умственное переутомление, чрезмерно высокий (для данного конкретного человека) темп жизни, особенно в профессиональной сфере.

    Названные факторы приводят к формированию диффузного застойного возбуждения в ядрах гипоталамуса, повышают тонические влияния блуждающего нерва на ЖКТ (стимулируя его секреторную и моторную активность).
  - † Курение увеличивает риск развития заболевания и снижает вероятность заживления пептических язв. Никотин обусловливает подавление секреции защитных бикарбонатов (обеспечивающих быструю нейтрализацию соляной кислоты); ускорение транспорта содержимого желудка с низким pH в двенадцатиперстную кишку; гиперсекрецию пепсиногена; снижение тонуса сфинктера привратника, что создаёт условия для заброса кишечного содержимого, содержащего жёлчь, в желудок.
  - † Алкоголь непосредственно раздражает слизистую оболочку, стимулирует желудочную секрецию и разрушает слизисто-бикарбонатный барьер.
- Алиментарные факторы.
  - † Повышающие пептическую активность желудочного сока (например, частое употребление мясной пищи, которая стимулирует образование большого количества желудочного сока; преимущественное употребление рафинированных продуктов питания со сниженной способностью нейтрализовать соляную кислоту).
  - † Неупорядоченное, нерегулярное и/или однообразное питание (создающее условия для активации желудочной секреции при недостаточном количестве принятой пищи).

† Частое употребление в пищу больших количеств специй, острых приправ, веществ, раздражающих слизистую оболочку желудка и кишечника (например, горчицы, уксуса, майонеза, слишком горячей или холодной пищи, жидкостей с большим содержанием углекислого газа, крепкого кофе).

- Физиологические факторы.

  † Желудочная кислотность имеет существенное значение; однако у большинства больных находят нормо- или гипоацидность, связанную с увеличением обратной диффузии ионов водорода (H^+) в стенку желудка. При язве двенадцатиперстной кишки базальная или стимулированная секреция, как правило, отличается повышенной кислотностью.

  † Гастрин. При дуоденальной язве концентрация гастрина в крови натощак находится в пределах нормы и возрастает после приёма пищи. У больных с язвой желудка содержание гастрина повышено как натощак, так и после еды.

  † Рефлюкс жёлчи в желудок имеет важное значение в снижении защитного барьера слизистой оболочки. Повреждение защитного барьера позволяет кислому желудочному содержимому вступать в контакт с раздражённой слизистой оболочкой и повреждать её.

- Генетические факторы.

  † У ближайших родственников риск возникновения заболевания выше в 10 раз.

  † Известна ассоциация болезни с группой крови 0(I) — вероятность развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки выше на 30–40%.

  † Наблюдается ассоциация заболевания с некоторыми гаплотипами системы HLA (B12, B5, Bw35).

  † Известны *менделирующие* заболевания, повышающие риск развития язвенной болезни желудка.

    ‡ Семейный полиэндокринный аденоматоз типа I часто сопровождается развитием гастринсекретирующих опухолей.

    ‡ Ревматоидный артрит повышает риск возникновения симптоматических язв желудка, что объясняют ульцерогенным эффектом НПВС.

    ‡ Хронические обструктивные заболевания лёгких (в том числе генетически обусловленные).

- Инфекция. Бесспорна этиологическая роль *H. pylori* в развитии рецидивирующих язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Этот микроорганизм выделяют у 90% больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки или антральным гастритом типа B и у 60–70% пациентов, страдающих язвенной болезнью желудка.

  Инфицирование *H. pylori* разрушает защитный слизисто-бикарбонатный барьер и повреждает желудочный эпителий. Это развивается в резуль-

тате продукции *H. pylori* гидролитических ферментов (уреаз, фосфолипаз, протеаз) и широкого спектра цитотоксических веществ (например, мембранотропного или вакуолизирующего), активации синтеза и высвобождения в инфицированной слизистой оболочке желудка провоспалительных медиаторов (например, фактора некроза опухолей, ИЛ, гидролаз лизосом).

- Лекарственные факторы. Ацетилсалициловая кислота (аспирин) и другие НПВС подавляют выработку защитных Пг (ингибируя активность циклооксигеназ). Кортикостероиды (глюко- и минералокортикоиды) подавляют образование слизи и угнетают регенерацию слизистой оболочки желудка.
- Патологическая импульсация из поражённых внутренних органов при хроническом аппендиците, хроническом холецистите, желчнокаменной болезни и др.

Патогенез язвенной болезни

В основе патогенеза язвенной болезни лежит нарушение динамического равновесия между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки желудка (рис. 24-9).

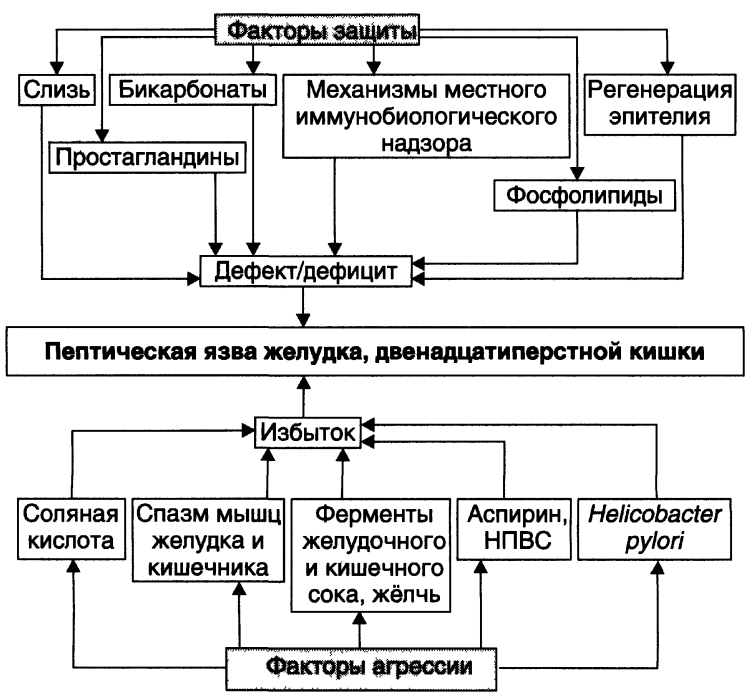


Рис. 24-9. Роль факторов агрессии и защиты желудочно-кишечного тракта в развитии пептических язв.

В патогенезе язвенной болезни желудка преимущественную роль играет снижение эффективности факторов защиты, а в развитии пептических язв двенадцатиперстной кишки — активация факторов агрессии.

Общие звенья патогенеза язвенной болезни

Один из вариантов вероятной последовательности цепи причинно-следственных патогенных явлений при развитии язвенной болезни желудка представлен на рис. 24-10.

Проявления язвенной болезни желудка

- Боль в эпигастральной области.
  - † При язвах кардиальной области и задней стенки желудка появляется сразу после приёма пищи, локализуется за грудиной, может иррадиировать в левое плечо.
  - † При язвах малой кривизны возникает через 15–60 мин после еды.
- Диспептические явления — отрыжка воздухом, пищей, тошнота, изжога, запоры.
- Астеновегетативные проявления в виде снижения работоспособности, слабости, тахикардии, артериальной гипотензии.
- Умеренная локальная болезненность и мышечная защита в области эпигастрия.
- Язвы, индуцированные приёмом НПВС, часто бывают бессимптомными; они могут дебютировать перфорацией или кровотечением.

Проявления язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

- Боль — преобладающий симптом у 75% больных.
  - † Боли возникают через 1,5–3 ч после приёма пищи (поздние), натощак (голодные) и ночью (ночные).
  - † Субъективно боль воспринимается как чувство жжения в эпигастральной области.
  - † Приём пищи улучшает состояние.
- Рвота на высоте боли, приносящая облегчение (уменьшение боли).
- Неопределённые диспептические жалобы — отрыжка, изжога (раннее и наиболее частое проявление), вздутие живота, непереносимость пищи — в 40–70%, частые запоры.
- При пальпации определяется болезненность в эпигастральной области, иногда некоторая резистентность мышц брюшного пресса.

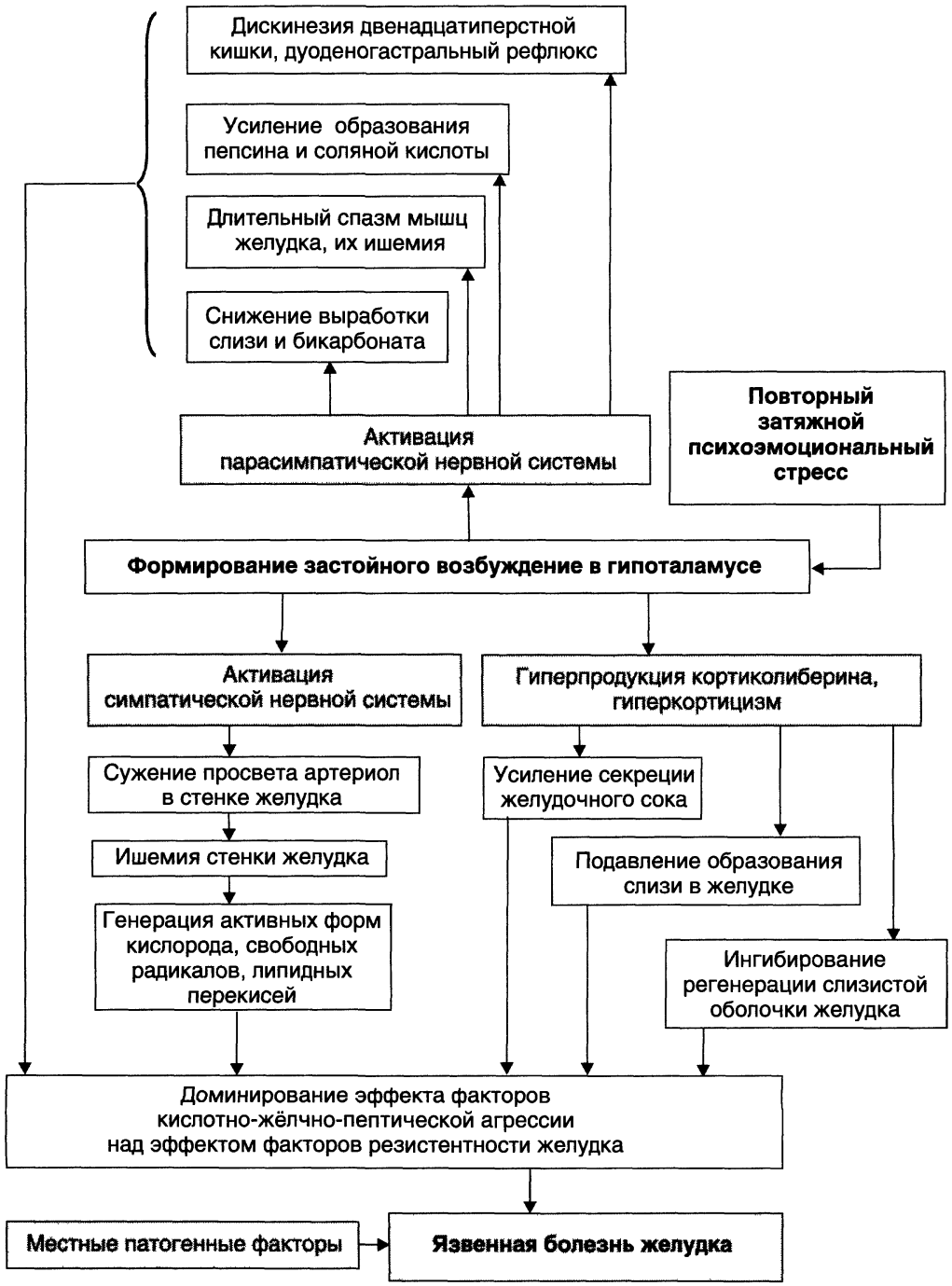


Рис. 24-10. Общие звенья патогенеза язвенной болезни желудка.

- Астеновегетативные проявления.
- Отмечают периоды ремиссии и обострения, последние продолжаются несколько недель.
- Существует сезонность заболевания (весна и осень).

СИНДРОМ НАРУШЕННОГО ВСАСЫВАНИЯ

Синдром мальабсорбции (нарушенного всасывания) — комплекс расстройств, развивающихся в результате нарушений процессов переваривания пищи и всасывания её компонентов.

- Причины.

Причины синдрома мальабсорбции представлены на рис. 24-11.

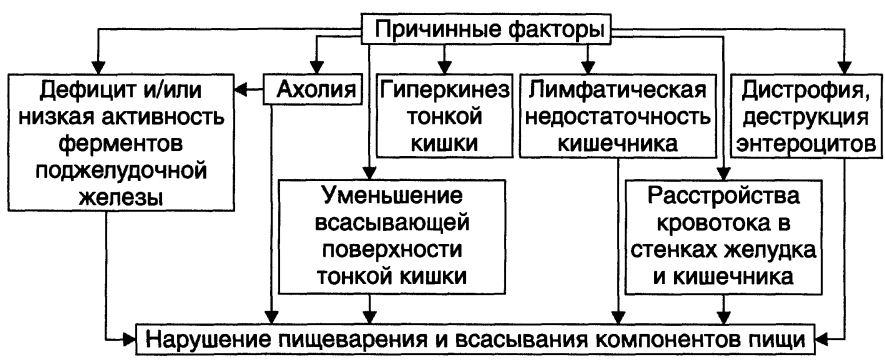


Рис. 24-11. Основные причины синдрома мальабсорбции.

- Проявления синдрома мальабсорбции, их непосредственные причины и механизмы приведены на рис. 24-12.

ЭНТЕРОПАТИИ (ЭНТЕРИТЫ)

Хронический энтерит —заболевание, характеризующееся нарушениями кишечного пищеварения и всасывания, — обусловлен воспалительными и дистрофическими изменениями слизистой оболочки тонкой кишки.

Виды

Хронический энтерит дифференцируют в зависимости от этиологии заболевания, а также с учётом морфологических изменений, функциональной характеристики и клинических данных.

- **По этиологии**: инфекционный (при дизентерии, сальмонеллёзе, иерсиниозе, вирусных инфекциях и др.), паразитарный (например, при глистных инвазиях, лямблиозе), алиментарный (например, при несбалансированном питании

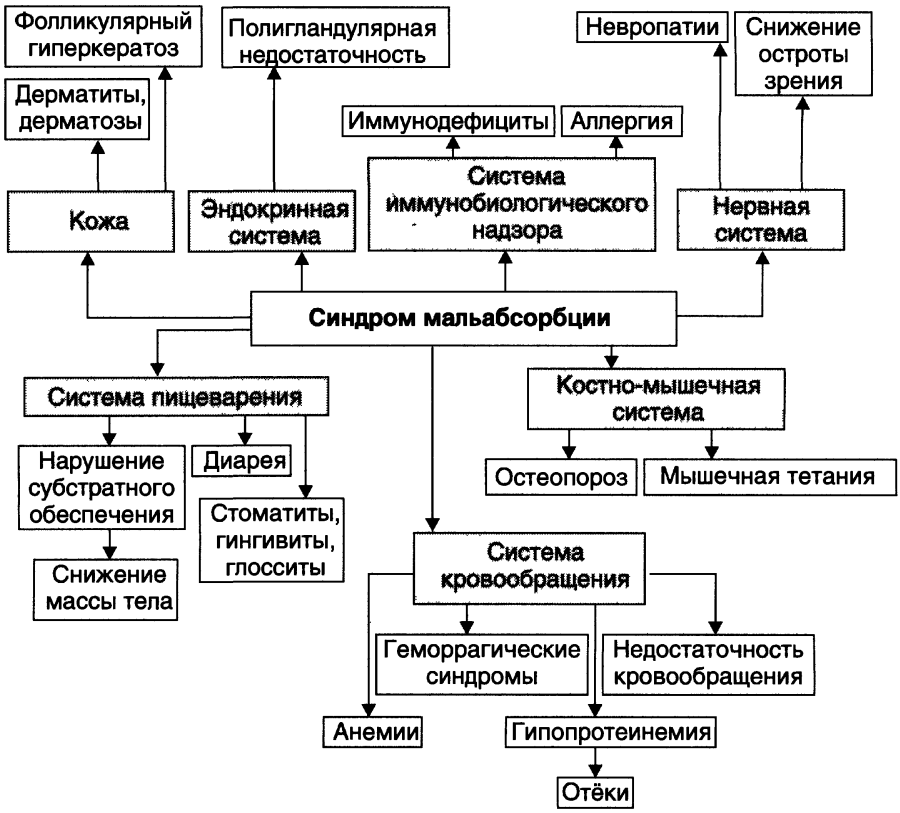


Рис. 24-12. Основные проявления синдрома мальабсорбции.

и др.), физического и химического генеза (например, при воздействии алкоголя или ионизирующего облучения и др.).

- **По анатомо-морфологическим особенностям**: поверхностный энтерит с дистрофией энтероцитов, хронический энтерит без атрофии, хронический энтерит с парциальной атрофией ворсин, еюнит, илеит, энтерит.
- **По функциональной характеристике**: энтерит, характеризующийся нарушением мембранного пищеварения (дисахаридазная недостаточность), нарушением всасывания (электролитов, железа, воды, витаминов, белков, жиров, углеводов), расстройствами моторной функции (гипер- и гипокинетические типы).
- **По проявлениям**: различают энтериты в зависимости от степени тяжести синдрома нарушенного всасывания, характера течения (часто рецидивирующее), фазы болезни (обострение, ремиссия), наличия осложнений (солярит, неспецифический мезаденит).

Патогенез энтеритов

Основные звенья патогенеза заболевания связаны с нарушением барьерной функции стенки кишки. Это приводит к снижению активности ферментов кле-

точных мембран, нарушению функций транспортных каналов, через которые всасываются продукты гидролиза, ионы и вода. Определённое значение в патогенезе хронического энтерита имеют также нарушения функций других органов пищеварения (нарушение ферментативной активности пищеварительных желёз), дисбактериоз кишечника, расстройства обмена веществ, изменения иммунитета, которые вторично могут поддерживать кишечные дисфункции, создавая порочный круг.

Расстройства барьерной системы определяют клиническую картину заболевания: синдром нарушенного всасывания, рецидивирующую диарею. Развитие диареи связано с кишечной гиперсекрецией, повышенной осмолярностью содержимого тонкой кишки, ускорением кишечного транзита и дисбактериозом кишечника.

Проявления энтеритов

Проявления заболевания можно разделить на две группы: внекишечные и кишечные.

- Внекишечные проявления. Связаны с синдромом нарушенного всасывания. К ним относят уменьшение массы тела (нередко до 20 кг и более), снижение трудоспособности, раздражительность, бессонницу. У больных развиваются трофические изменения кожи и её придатков: сухость, истончение, шелушение кожи, выпадение волос, ломкость и утолщение ногтей. При выраженной гипопротеинемии развиваются пастозность кожных покровов или отёки. У больных появляются боли в мышцах, мышечная слабость, ослабление сухожильных рефлексов, парезы, тахикардия, по данным ЭКГ снижение сегмента *ST*, уплощение и двухфазность зубца *T*, экстрасистолия, обусловленные гипокалиемией. У 2/3 больных наблюдают гипокальциемию и связанные с ней парестезии, судороги мелких мышц, симптомы *Хвостека* (сокращение мышц лица при поколачивании ниже скуловой дуги), *Труссо* (судорога кисти, рука «акушера» при наложении жгута на плечо). Дефицит витаминов, возникающий при синдроме нарушенного всасывания, может сопровождаться различной симптоматикой: развитием гемералопии (недостаточность витамина A), хейлита (недостаточность витамина B_2), глоссита (недостаточность витамина B_{12}), подкожных кровоизлияний (недостаточность витамина K), оссалгии и миопатии (недостаточность витамина D), невропатии (недостаточность витаминов B_1, B_2, E).
- Кишечные проявления. Если в процесс вовлекается только начальный отдел тощей кишки, заболевание протекает с минимальными кишечными симптомами. При вовлечении подвздошной кишки может нарушаться абсорбция жёлчных кислот, осуществляемая в норме в дистальном отделе кишечника. Это приводит к их избыточному поступлению в толстую кишку и вызывает диарею, так как жёлчные кислоты стимулируют секрецию воды, ионов натрия и хлора в просвет кишечника и активизируют его моторную функцию. Больных беспокоит боль в правой подвздошной области. Нарушается функция илеоцекального клапана, что ведёт к забросу в подвздошную кишку со-

держимого толстой кишки и обсеменению первой микробной флорой. При длительном рефлюкс-илеите может нарушаться абсорбция витамина B_{12} с последующим развитием B_{12}-дефицитной анемии.

- Боли, локализующиеся в средней части живота, вокруг пупка. Они возникают через 3–4 ч после еды. По характеру они могут быть различными: схваткообразными, тупыми, распирающими. При пальпации ощущается болезненность в проекции тощей кишки — слева выше пупка, шум плеска в петлях кишечника, особенно часто в слепой кишке (симптом *Образцова*).
- Стул жидкий, учащённый до 5–6 раз в сутки, жёлтого цвета, обильный (полифекалия). Стеаторея: каловые массы блестящие, плохо смываются с унитаза. Больных беспокоя метеоризм, вздутие, урчание в животе.

КОЛИТЫ

К колитам отнесены хронический колит, синдром раздражённой кишки и неспецифический язвенный колит.

Хронический колит

Хронический колит — заболевание, характеризующееся воспалительно-дистрофическими изменениями слизистой оболочки толстой кишки и нарушением её функций. Заболевание достаточно широко распространено, так как около половины больных, обращающихся за медицинской помощью по поводу различных заболеваний органов пищеварения, страдают хроническим колитом. У женщин заболевание чаще возникает в возрасте 20–60 лет, у мужчин — 40–60 лет.

- Этиология.

  Наиболее часто наблюдают постинфекционные, алиментарные и вторичные (возникающие при других заболеваниях) колиты.

  † Очень часто хронический колит развивается после перенесённых острых кишечных инфекций: дизентерии, сальмонеллёза, иерсиниоза и др. Хронический колит также могут вызывать гельминты, простейшие (амёбы, лямблии, трихомонады, балантидии).

  † Причиной развития заболевания могут быть нарушения питания: однообразная, содержащая большое количество белков или углеводов, лишённая витаминов пища, частое употребление трудно перевариваемых и острых блюд, злоупотребление алкоголем.

  † Хронический колит может возникать в результате постоянного раздражения слизистой оболочки толстой кишки продуктами неполного расщепления пищи при врождённой недостаточности ферментов (например, дисахаридазной недостаточности). Такой же механизм лежит в основе некоторых вторичных колитов (при атрофическом гастрите, панкреатите с

нарушением внешнесекреторной функции поджелудочной железы, хроническом энтерите).

† Дисбактериоз способствует возникновению воспалительного процесса в толстой кишке, но также может быть и следствием хронического колита.

† Экзогенные (отравление солями ртути, свинца, фосфора, мышьяка) и эндогенные (уремия, печёночная недостаточность, гипертиреоз, болезнь *Аддисона*) интоксикации также могут вызвать развитие хронического колита.

† Колиты могут возникать при длительном бесконтрольном приёме некоторых ЛС (слабительных, антибиотиков, салицилатов, препаратов наперстянки и др.). Описаны колиты аллергической природы (пищевая и лекарственная аллергия).

† Хронический колит развивается при воздействии радиации (лучевая терапия, массивное рентгеновское облучение).

† У пожилых пациентов, страдающих атеросклерозом, колиты возникают вследствие нарушения кровообращения в сосудах брыжейки.

- Патогенез. Длительное воздействие механических, токсических, аллергических и прочих факторов повреждает слизистую оболочку толстой кишки, что приводит к нарушению её секреторной и всасывательной функций. Одновременное поражение нервного аппарата кишечника приводит к нарушению моторики толстой кишки и усугубляет трофические расстройства в кишечной стенке. Большое значение в хронизации и прогрессировании процесса придают аутосенсибилизации. Определённое значение имеет дисбактериоз, приводящий к развитию вторичной ферментопатии, кишечной диспепсии и иммунным нарушениям.
- Проявления. Основные проявления хронического колита — **боли в животе и расстройства стула**. Боли спастического или ноющего характера в нижних и боковых отделах живота возникают через 7—8 ч после еды и уменьшаются после отхождения газов и дефекации. Локализация боли зависит от распространённости процесса.

Синдром раздражённой кишки

Синдром раздражённой кишки — устойчивая совокупность функциональных расстройств, проявляющаяся болью и/или дискомфортом в животе, которые проходят после дефекации, сопровождаются изменением частоты и консистенции стула. Синдром сочетается не менее чем с двумя стойкими признаками нарушения функций кишечника:

- изменениями частоты стула,
- нарушениями самого акта дефекации,
- изменениями консистенции кала,

- выделением слизи с калом,
- метеоризмом.

Эти расстройства должны продолжаться не менее 12 нед на протяжении последних 12 мес. Среди расстройств акта дефекации особое значение придают императивным позывам, тенезмам, чувству неполного опорожнения кишечника, дополнительным усилиям при дефекации. В патологический процесс вовлекается преимущественно толстая кишка. Заболевание широко распространено. По данным мировой статистики, от 15 до 20% всего населения страдает синдромом раздражённой кишки. Женщины болеют в 2—4 раза чаще, чем мужчины.

- Этиология и патогенез.

Пусковой момент, повлекший за собой нарушение функций толстой кишки, определить удаётся не всегда.

† В развитии заболевания большое значение имеет тип личности. Для пациентов характерны истерические, агрессивные реакции, депрессия, навязчивость, канцерофобия, ипохондрические проявления.

† Важную роль играет нарушение баланса БАВ, участвующих в регуляции функций кишечника (серотонин, гистамин, брадикинин, холецистокинин, нейротензин, VIP, энкефалины и эндорфины).

† Определённую роль в патогенезе играет режим и характер питания. Нерегулярный приём пищи, преобладание рафинированных продуктов приводят к изменению моторно-эвакуаторной функции кишечника, микрофлоры, повышению внутрикишечного давления.

† В развитии синдрома раздражённой кишки могут иметь значение перенесённые острые кишечные инфекции с последующим развитием дисбактериоза.

Нарушения моторики могут протекать как по гипердинамическому, так и по гиподинамическому типу, причём они могут чередоваться. Нарушение секреторной функции проявляется повышенной секрецией воды и электролитов в просвет кишки, что обусловлено влиянием БАВ и бактериальных токсинов.

Неспецифический язвенный колит

Неспецифический язвенный колит — хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, характеризующееся язвенно-деструктивными изменениями её слизистой оболочки. Распространённость — 50—230 случаев на 100 000 населения. Заболевание возникает во всех возрастных группах, но основной пик приходится на 20—40 лет. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой.

- Этиология и патогенез. Этиология не известна. В патогенезе имеют значение изменения иммуногенной реактивности, аллергические реакции, генетичес-

кие факторы, нервно-психические нарушения. Существует генетическая предрасположенность к неспецифическому язвенному колиту (семейные случаи язвенного колита). Среди ближайших родственников неспецифический язвенный колит возникает в 15 раз чаще, чем в общей популяции. Имеются данные о связи заболевания с Ar HLA DR2 и B27.

- Патоморфология. Морфологически выявляют воспаление различных отделов толстой кишки. При умеренном воспалении процесс захватывает слизистую оболочку, и лишь при тяжёлых формах воспаление распространяется на глубокие слои кишечной стенки. Слизистая оболочка гиперемирована, отёчна, изъязвлена. Язвы округлой формы, имеют различные размеры. Микроскопические изменения характеризуются инфильтрацией собственной пластинки эозинофилами, лимфоцитами, тучными клетками и нейтрофилами.

- Проявления. В клинической картине выделяют три ведущих синдрома, связанных с поражением кишки: нарушения стула, геморрагический и болевой синдромы. Позже присоединяются общие симптомы: анорексия, тошнота и рвота, слабость, снижение массы тела, лихорадка, анемия. Начало заболевания может быть постепенным или острым. Особенно тяжело протекает молниеносная форма неспецифического язвенного колита. Она почти всегда характеризуется тотальным поражением толстой кишки, развитием серьёзных осложнений (токсическая дилатация толстой кишки, перфорация) и в большинстве случаев требует срочного хирургического вмешательства. Заболевание начинается бурно, и в течение 1–2 дней разворачивается выраженная клиническая картина. Кроме того, необходимо помнить и о возможности иммунообусловленных внекишечных проявлений: суставного синдрома, узловатой эритемы.

- Дифференциальная диагностика. Неспецифический язвенный колит дифференцируют с инфекционными поражениями кишечника, ишемическим колитом, болезнью *Крона*.

ГЛАВА 25

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

Печень — один из основных органов, обеспечивающих гомеостаз/гомеокинез организма (рис. 25-1).

Функции печени

Функции печени многообразны. Некоторые из них перечислены ниже.

- **Участие в пищеварении**. Связано с образованием жёлчных кислот, способствующих эмульгации, расщеплению и всасыванию жиров и жирорастворимых веществ (например, витаминов A, D, E, K), а также активации липаз.
- **Дезинтоксикация**. В печени происходит связывание токсичных веществ с глюкуроновой кислотой и сульфатами, инактивация аммиака, индола, скатолов, фенолов и других соединений, поступающих из ЖКТ, а также попадающих в организм извне.
- **Кроветворение у плода**.
- **Система гемостаза**. Печень поддерживает оптимальное состояние (содержание и/или активность) факторов системы гемостаза и агрегатного состояния крови (например, через образование компонентов свёртывающей системы, путём депонирования и выброса крови в сосудистое русло).
- **Участие в реакциях системы ИБН** в связи с наличием в печени фагоцитирующих клеток *фон Купффера*, способных также к процессингу и презентации Аг лимфоцитам.

Обмен веществ

Печень участвует в реализации многих метаболических процессов («центральный орган» метаболизма, «биохи-

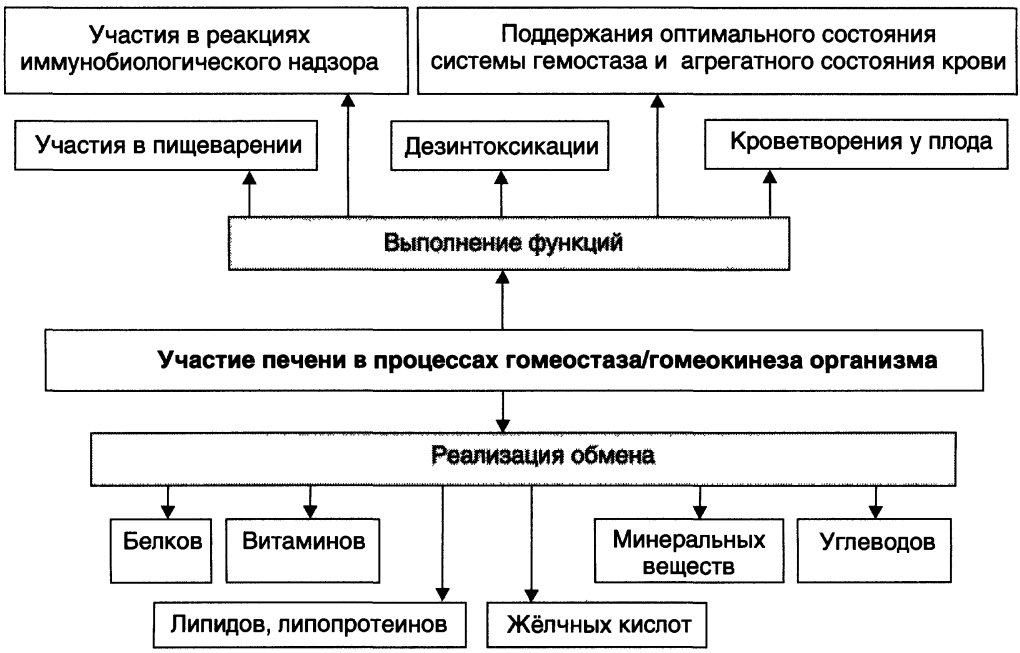


Рис. 25-1. Участие печени в процессах гомеостаза/гомеокинеза организма.

мическая лаборатория» организма). Некоторые из них приведены ниже.

- **Белки**. Гепатоциты синтезируют все альбумины, 2/3 α-глобулинов, половину β-глобулинов; участвуют в де- и переаминировании аминокислот.
- **Липиды и ЛП**. В гепатоцитах образуются и/или трансформируются ЛПНП, ЛПВП, холестерин и кетоновые тела.
- **Углеводы**. В клетках печени протекают гликогенолиз, гликогенез, глюконеогенез.
- **Витамины**. Печень принимает участие в обмене витаминов групп A, B, C, D, K, PP, фолиевой кислоты.
- **Минеральные вещества**. Гепатоциты влияют на обмен железа, меди, хрома и др.
- **Жёлчные кислоты**. Они образуются в клетках печени и секретируются в жёлчные капилляры.

Различные формы патологии печени могут быть охарактеризованы по критериям недостаточности функций печени (печёночная недостаточность, включая печёночную кому) и/или синдрома желтухи.

Недостаточность функций печени

Печёночная недостаточность – стойкое снижение или полное выпадение одной, нескольких или всех функций печени, что приводит к нарушению жизнедеятельности организма.

ВИДЫ

По различным критериям (масштаб повреждения, происхождение, скорость возникновения, обратимость повреждений) выделяют несколько видов печёночной недостаточности (рис. 25-2).

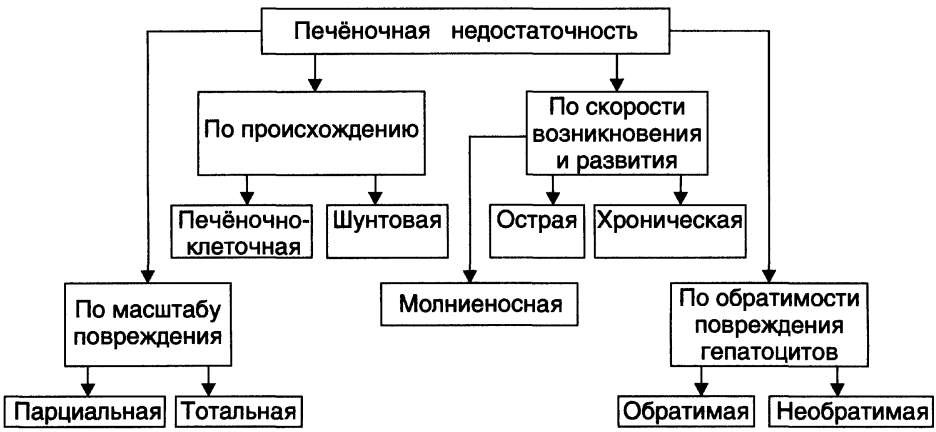


Рис. 25-2. Виды печёночной недостаточности.

- Происхождение.
  - † Печёночно-клеточная (печёночная). Является результатом первичного повреждения гепатоцитов и недостаточности их функции.
  - † Шунтовая (обходная). Обусловлена нарушением тока крови в печени и в связи с этим — её сбросом (минуя печень) по анастомозам (портокавальным и каво-кавальным) в общий кровоток.
- Скорость возникновения и развития.
  - † Молниеносная, или фульминантная. Развивается в течение нескольких часов.
  - † Острая. Развивается в течение нескольких суток.
  - † Хроническая. Формируется в течение нескольких недель, месяцев или лет.
- Обратимость повреждения гепатоцитов.
  - † Обратимая. Наблюдается при прекращении воздействия патогенного агента и устранении последствий этого воздействия.
  - † Необратимая (прогрессирующая). Развивается в результате продолжающегося влияния причинного фактора и/или неустранимости патогенных изменений, вызванных им. Нередко приводит к гибели пациента.

ПРИЧИНЫ

Причины развития недостаточности печени могут быть собственно печёночными (гепатогенные — патологические процессы и/или воздействия, прямо по-

вреждающие клетки печени) и внепечёночными (негепатогенные — патологические процессы, протекающие за пределами печени, но вторично повреждающие её). Причины обеих категорий недостаточности приведены на рис. 25-3.

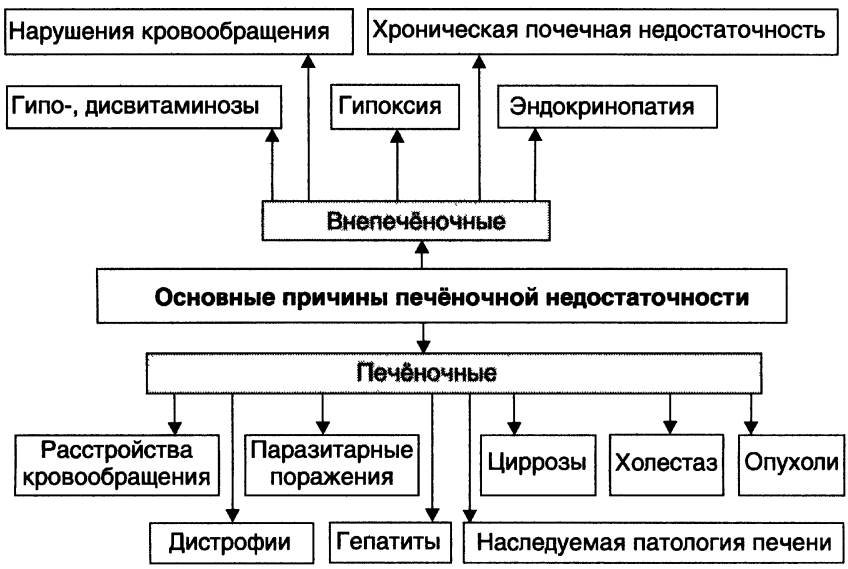


Рис. 25-3. Основные причины печёночной недостаточности.

Дистрофии

Дистрофии и дегенеративные изменения в печени наиболее часто развиваются под действием химических веществ (например, антибиотиков, сульфаниламидов, наркотиков; промышленных ядов — бензола, четырёххлористого углерода, метанола, нитрокрасок, бытовых ядов, этанола и других спиртов, отравлений грибами).

Гепатиты

Гепатиты — воспаление печени — обычно возникают в результате вирусной инфекции или интоксикации.

Вирусные гепатиты — группа полиэтиологичных вирусных поражений печени с различными механизмами и путями передачи возбудителей. Впервые отделить инфекционный гепатит от прочих поражений печени предложил выдающийся отечественный терапевт С.П. Боткин (1888). Клинико-морфологическая картина заболеваний характеризуется преимущественным развитием диффузного воспалительного процесса в печёночной ткани с соответствующими астеновегетативными и общетоксическими проявлениями, желтухой, гепатоспленомегалией и рядом возможных внепечёночных поражений (артриты, узелковые периартериит, гломерулонефриты и т.д.).

- Причиной вирусного поражения печени могут быть различные вирусы (например, возбудитель жёлтой лихорадки или герпесвирусы). Однако развитие тяжёлого, клинически манифестного поражения печени при этих инфекциях либо не постоянно, либо возникает только у пациентов с иммунодефицитами. К возбудителям вирусного гепатита относят вирусы различных таксономических групп; всех их отличает способность вызывать преимущественно специфические поражения клеток печени. В настоящее время выделяют восемь типов возбудителей вирусного гепатита, обозначаемых заглавными латинскими буквами, соответственно, от A до G и вирус TTV (характеристика разных вирусных гепатитов и их возбудителей приведена в статье «Гепатиты» приложения «Справочник терминов»).
- Социальная значимость и экономический ущерб, наносимый вирусными гепатитами, очень высоки, что и определяет их как серьёзную проблему здравоохранения. В частности, гепатитом A ежегодно заболевают более 1 млн человек, а число носителей вируса гепатита B превышает 1 млрд.
- Механизмы передачи.
  - Парентеральный механизм передачи характерен для вирусных гепатитов B, C, D, G. Ситуации, обстоятельства и группы риска заражения перечислены ниже.
    - † Трансфузии крови и её препаратов, гемодиализ, инъекции, оперативное и стоматологическое лечение в течение предыдущих 6 мес.
    - † Половые контакты с лицом, инфицированным вирусом гепатита B, C, D.
    - † Дети, рождённые от матерей, инфицированных вирусом гепатита B, C, D, G.
    - † Тесный бытовой контакт с членом семьи, инфицированным вирусом гепатита B, C, D, G.
  - Энтеральный (фекально-оральный) механизм передачи (вирусные гепатиты A и E).
    - † Контакт с больным за 15–60 дней до начала заболевания.
    - † Проживание в эпидемиологически неблагополучном районе.
    - † Групповая заболеваемость с формированием эпидемических очагов в детских и молодёжных коллективах.

Циррозы печени

Циррозы печени — хронически протекающие патологические процессы в печени, характеризующиеся прогрессирующим повреждением и гибелью гепатоцитов, развитием избытка соединительной ткани (фиброзом), замещающей паренхиму. Проявляется недостаточностью функций печени и нарушением кровотока в ней.

Нарушения кровообращения

Из нарушений кровообращения наибольшее клиническое значение имеет развитие портальной гипертензии различного происхождения — стойкого повышения давления в сосудах системы воротной вены выше нормы (выше 6 мм рт.ст.).

- Наиболее частые причины внутрипечёночной портальной гипертензии: цирроз печени, шистосомоз, опухоли печени, гемохроматоз.
- Портальная гипертензия предпечёночного генеза обусловлена блокадой притока крови по портальным сосудам (например, в результате сдавления, окклюзии, аневризм, тромбозов ствола воротной или селезёночной вены).
- Портальная гипертензия подпечёночного генеза вызвана препятствием оттока крови от печени (например, при констриктивном перикардите в результате кальцификации ткани перикарда, при тромбозе, эмболии, сдавлении нижней полой вены).

Длительно текущая портальная гипертензия нередко приводит к дистрофии печени и её недостаточности.

Нарушения кровообращения центрального, органотканевого, в сосудах микроциркуляторного русла наиболее часто наблюдаются при коллапсе, шоке, коме, сепсисе, обширных ожогах.

Другие причины

Существует множество и других причин развития печёночной недостаточности.

- Паразитарные (например, шистосомоз, клонорхоз, описторхоз, фасциолёз), опухолевые и наследуемые поражения печени (например, гликогенез типа IV или гемохроматоз), а также холестаз.
- Гипоксия различного генеза (например, циркуляторная при сердечной недостаточности, тканевая при интоксикациях, субстратная при СД).
- Хроническая почечная недостаточность.
- Гипо-, дисвитаминозы (например, гиповитаминозы E, D, A).
- Эндокринопатии (например, гипокортицизм, патология паращитовидных желёз).

ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ ПЕЧЁНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Воздействие фактора, повреждающего гепатоциты, формирует разветвлённую сеть взаимозависимых и взаимопотенцирующих изменений. Ведущие звенья патогенеза печёночной недостаточности представлены на рис. 25-4.

Модификация и/или деструкция плазмолеммы, других мембран и цитоскелета гепатоцитов, развитие иммунопатологических, воспалительных, свободнора-

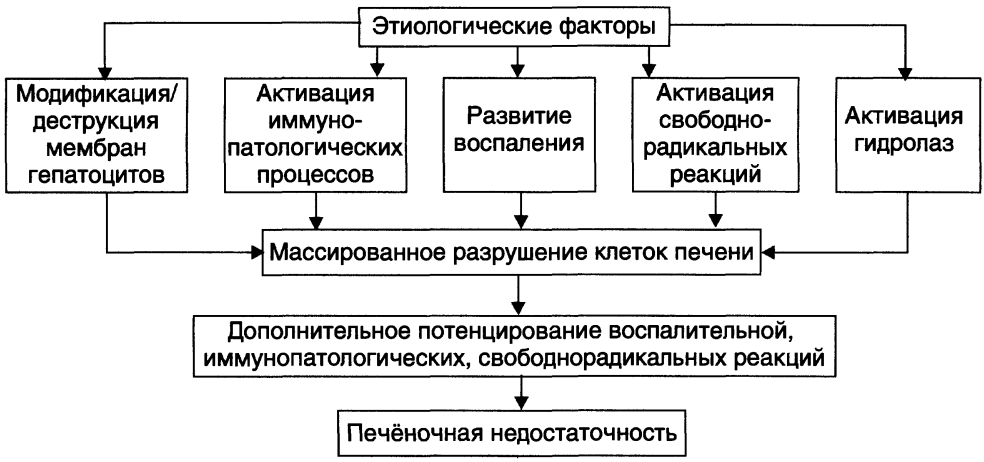


Рис. 25-4. Основные общие звенья патогенеза печёночной недостаточности.

дикальных процессов, активация гидролаз приводят к массированному разрушению клеток печени, выходу в интерстиций их содержимого, включая многочисленные гидролитические ферменты. Названные факторы дополнительно потенцируют воспалительные, иммунопатологические и свободнорадикальные реакции. Это, в свою очередь, делает процесс поражения печени тотальным и нарастающим по степени.

Проявления

Печёночная недостаточность характеризуется признаками расстройств обмена веществ и функций печени.

- Расстройства обмена веществ.
  - † Белки.
    - ‡ Нарушение синтеза гепатоцитами альбуминов проявляется гипоальбуминемией и диспротеинемией. Гипоальбуминемия способствует развитию отёков и формированию асцита (в условиях повышения давления крови в сосудах воротной вены).
    - ‡ Торможение синтеза белков системы гемостаза (проконвертина, проакцелерина, фибриногена, протромбина, факторов *Кристмаса* и *Стюарта—Прауэр*, антикоагулянтных белков С и S) приводит к гипокоагуляции белков крови, развитию геморрагического синдрома (кровоизлияний в ткани, кровотечений).
    - ‡ Снижение эффективности реакций дезаминирования аминокислот приводит к увеличению содержания в крови и моче аминокислот.
    - ‡ Подавление в гепатоцитах орнитинового цикла синтеза мочевины из токсичного для организма аммиака проявляется повышением концентрации аммиака в крови.

† Липиды.

‡ Нарушение синтеза в печёночных клетках ЛПНП и ЛПОНП (обладающих атерогенными свойствами), а также ЛПВП (оказывающих антиатерогенное действие) нередко сопровождается развитием липидной дистрофии печени (жирового гепатоза).

‡ Повышение в плазме крови уровня холестерина (обладающего проатерогенным свойством).

† Углеводы. Для патологии печени характерны подавление гликогенеза, снижение эффективности гликогенолиза, нарушения образования глюкозы. Указанные расстройства проявляются низкой резистентностью организма к нагрузке глюкозой: гипогликемией натощак и гипергликемией вскоре после приёма пищи, особенно углеводной.

† Витамины. При печёночной недостаточности развиваются гипо- и дисвитаминозы за счёт:

‡ нарушения высвобождения из продуктов питания и всасывания в кишечнике жирорастворимых витаминов A, D, E, K;

‡ снижения эффективности трансформации провитаминов в витамины (например, β-каротина в витамин A);

‡ торможения образования коферментов из витаминов (например, тиаминпирофосфата из витамина B_1, флавинмононуклеотида и динуклеотида из витамина B_2, пиридоксаль-5-фосфата из витамина B_6, коэнзима A из пантотеновой кислоты).

† Минеральные вещества (железо, медь, хром). Например, при наследственной патологии — гемохроматозе в ткани печени накапливается железо, развиваются гепатомегалия и цирроз.

• Нарушения функций печени.

† Дезинтоксикационная функция. Характеризуется снижением эффективности процессов детоксикации в печени:

‡ эндогенных токсинов (образующихся и/или накапливающихся в кишечнике — фенолов, скатолов, аммиака, путресцина, кадаверинов и патогенных продуктов метаболизма — низкомолекулярных жирных кислот, сульфатированных аминокислот и др.);

‡ экзогенных ядовитых веществ (например, токсинов грибов и микробов, ядохимикатов, ЛС).

† Антимикробная функция. При печёночной недостаточности страдают фагоцитоз клетками *фон Купффера* различных микроорганизмов, транспорт IgA в жёлчь, где они оказывают бактериостатическое и бактерицидное действие.

† Желчеобразование и желчевыделение (с развитием желтух и нарушений пищеварения).

ПЕЧЁНОЧНАЯ КОМА

Финалом прогрессирующей печёночной недостаточности является кома. Она характеризуется потерей сознания, подавлением или значительным снижением выраженности рефлексов и расстройствами жизнедеятельности организма (включая нарушения дыхания и кровообращения), чреватыми смертью.

Причины

- Шунтовая кома («обходная»). Причина шунтовой («обходной») комы: интоксикация организма продуктами метаболизма, а также экзогенными веществами, в норме обезвреживающимися гепатоцитами. Это является результатом попадания их в общий кровоток, минуя печень, по портокавальным анастомозам. Последние развиваются в связи с портальной гипертензией.
- Паренхиматозная кома. Причина печёночно-клеточной (паренхиматозной) комы: интоксикация организма в связи с повреждением и гибелью значительной массы печени (например, при её травме, некрозе, удалении). В результате этого нарушаются все функции печени. Наибольшее патогенное значение при этом имеет утрата дезинтоксикационной функции.

Патогенез печёночных ком

Основные факторы патогенеза печёночных ком представлены на рис. 25-5.

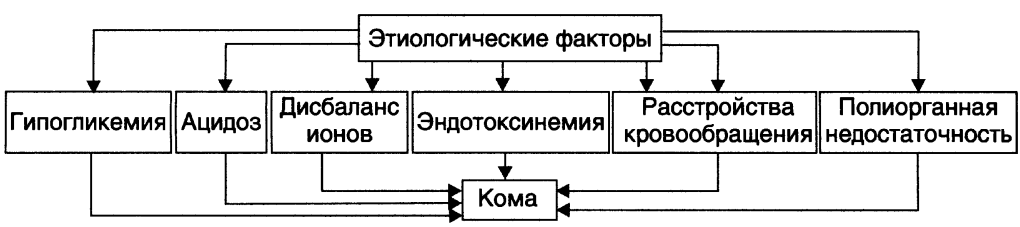


Рис. 25-5. Основные факторы патогенеза печёночных коматозных состояний.

- Гипогликемия. Является результатом нарушения гликогенеза и гликогенолиза.
- Ацидоз (метаболический, на финальных стадиях дополнительно развивается респираторный и выделительный ацидоз).
- Дисбаланс ионов в клетках, интерстициальной жидкости и в крови (в крови нарастает $[K^+]$, в клетках — $[Na^+]$, $[Ca^{2+}]$, $[H^+]$).
- Интоксикация организма — эндотоксинемия (особенно продуктами белкового и липидного метаболизма, а также непрямым билирубином, что обусловлено нарушением его трансформации и конъюгации с глюкуроновой кислотой).

- Нарушения центральной, органотканевой и микрогемоциркуляции как следствие сердечной недостаточности, нарушения тонуса артериол, развития феномена сладжа.
- Полиорганная недостаточность. Ранее всего и наиболее выраженно нарушается функции сердца, дыхательного и кардиовазомоторного центров. Последнее приводит к смешанной гипоксии, прекращению сердечной деятельности, дыхания и смерти пациента.

Желтуха

Многие формы патологии печени начинаются и/или сопровождаются желтухой.

Желтуха – состояние, характеризующееся избыточным содержанием в крови и интерстициальной жидкости компонентов жёлчи (включая жёлчные пигменты), а также желтушным окрашиванием кожи, слизистых оболочек и мочи.

Все виды желтух объединены одним признаком — гипербилирубинемией, от которой зависит яркость окраски кожи: от светло-лимонной до оранжево-жёлтой, зелёной или оливково-жёлтой (пожелтение кожи и склер начинается при концентрации билирубина более 26 ммоль/л).

МЕТАБОЛИЗМ БИЛИРУБИНА

Метаболизм билирубина представлен на рис. 25-6 (см. также рис. 21-2).

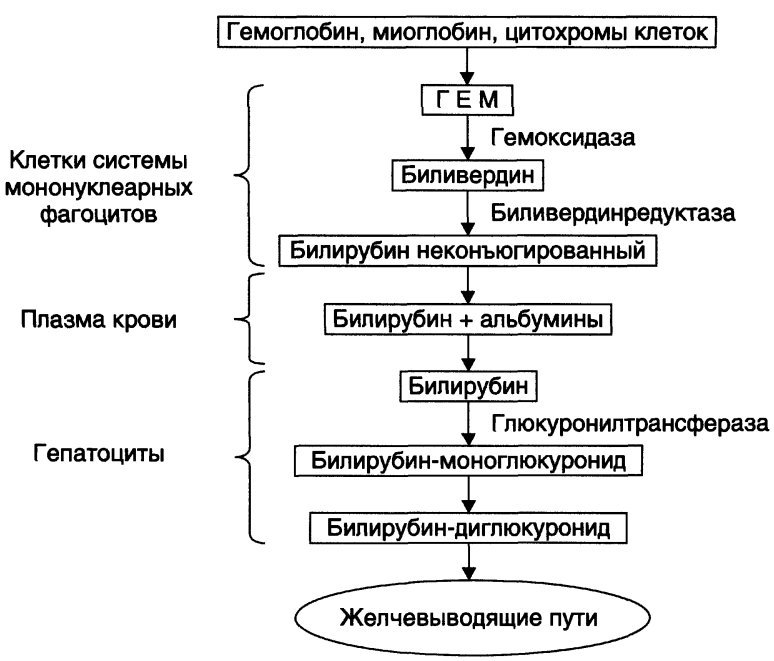


Рис. 25-6. Основные этапы метаболизма билирубина.

- Высвобождение гема. Более 80% гема образуется в результате разрушения эритроцитов и около 20% — миоглобина и цитохромов.
- Протопорфирин → биливердин. Трансформация протопорфирина гема в биливердин происходит под влиянием микросомальных оксидаз гепатоцитов.
- Биливердин → билирубин. Окисление биливердина (катализируемое цитозольной биливердинредуктазой) с образованием непрямого билирубина. Непрямой билирубин, циркулирующий в крови, связан с альбуминами и поэтому не фильтруется в почках и отсутствует в моче.
- Диссоциация комплекса «неконъюгированный билирубин—альбумин» и транспорт билирубина в гепатоциты. В их цитозоле билирубин образует комплекс с белками и глутатион-S-трансферазами.
- Диглюкуронизация билирубина в гепатоцитах с образованием растворимого в воде конъюгированного билирубина. Прямой билирубин не связан с альбумином. В связи с этим он активно («прямо») взаимодействует с диазореактивом *Эрлиха*, выявляющим этот пигмент.
- Экскреция конъюгированного билирубина в желчевыводящие пути.
- Трансформация конъюгированного билирубина:
  - † в уробилиноген (в верхнем отделе тонкой кишки), всасывающийся в тонкой кишке и попадающий по системе воротной вены в печень, где разрушается в гепатоцитах.
  - † в стеркобилиноген (в основном в толстой кишке).
    - ‡ Часть стеркобилиногена всасывается в нижнем отделе толстой кишки и с кровью геморроидальных вен попадает в общий кровоток. Стеркобилиноген хорошо растворим в воде, не связан с белками и поэтому фильтруется в почках в мочу (придавая ей в норме соломенно-жёлтый цвет).
    - ‡ Другая часть стеркобилиногена выделяется с экскрементами, окрашивая их.

ВИДЫ ЖЕЛТУХ

По этиопатогенезу различают механическую, паренхиматозную и гемолитическую желтухи. В клинической практике существует множество терминов (в том числе синонимов), относящихся к разным заболеваниям, сопровождающимся желтухой (названия и характеристики разных желтух см. в статье «Желтуха» приложения «Справочник терминов»).

Нарушения обмена жёлчных пигментов наблюдаются при расстройствах функций гепатоцитов (развивается паренхиматозная желтуха), внепечёночных формах патологии (например, при выраженном гемолизе эритроцитов возникает гемолитическая желтуха), а также при нарушениях оттока жёлчи от печени (развивается механическая желтуха). В общем виде выделяют печёночные и непечёночные группы желтух (рис. 25-7).

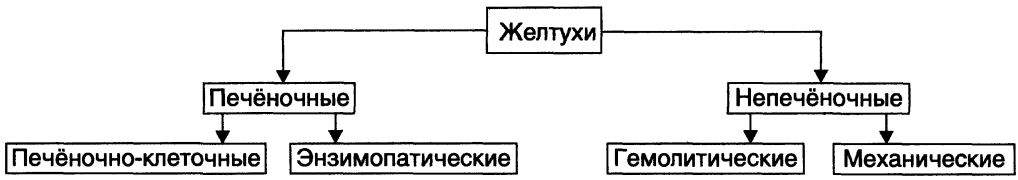


Рис. 25-7. Виды желтух по происхождению.

- Печёночные желтухи (паренхиматозные и энзимопатические) возникают при первичном повреждении гепатоцитов.
- Непечёночные желтухи первично не связаны с повреждением гепатоцитов. К ним относятся гемолитические (надпечёночные) и механические (подпечёночные) желтухи.

Печёночные желтухи

Различают инфекционные и неинфекционные причины возникновения печёночных желтух.

- Инфекционные причины. К ним относят вирусы, бактерии, плазмодии.
- Неинфекционные причины печёночных желтух: органические и неорганические гепатотоксические вещества (например, четырёххлористый углерод, этанол, парацетамол и др.), гепатотропные АТ, цитотоксические лимфоциты и макрофаги, новообразования.

Характер и выраженность нарушений функций печени зависят от степени альтерации и массы повреждённых гепатоцитов. В значительной части случаев повреждение, начинаясь с изменения структуры клеточных мембран и/или подавления активности ферментов, нарастает и может завершиться деструкцией печёночных клеток. В любом случае при повреждении паренхимы печени происходят расстройства желчеобразования и желчевыведения.

Характер расстройств и степень их выраженности на разных этапах (стадиях) патологического процесса (следовательно, выраженности желтухи) различны.

- **Стадии желтухи**.
  - † Первая стадия (преджелтушная). Характеристика преджелтушной стадии представлена на рис. 25-8.
    - ‡ Повреждение и снижение активности ферментов, разрушающих уробилиноген. Проявления: уробилиногенемия и уробилиногенурия.
    - ‡ Альтерация мембран гепатоцитов, повышение их проницаемости и выход в интерстиций и кровь компонентов цитоплазмы. Проявления: ферментемия (в крови повышается активность трансаминаз АЛТ и АСТ, а также других ферментов, характерных для печени) и гиперкалиемия (вызвана повреждением большого числа гепатоцитов).

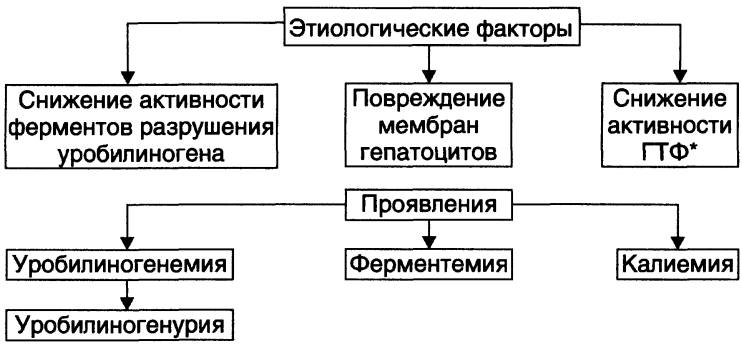


Рис. 25-8. Основные звенья патогенеза и проявления стадии 1 печёночно-клеточной желтухи. *ГТФ — глюкуронилтрансфераза.

‡ Снижение активности глюкуронилтрансферазы. Проявления: уменьшение образования прямого билирубина и как следствие — содержания стеркобилиногена в крови, моче и экскрементах.

† Вторая стадия (желтушная). Характеристика желтушной стадии представлена на рис. 25-9.

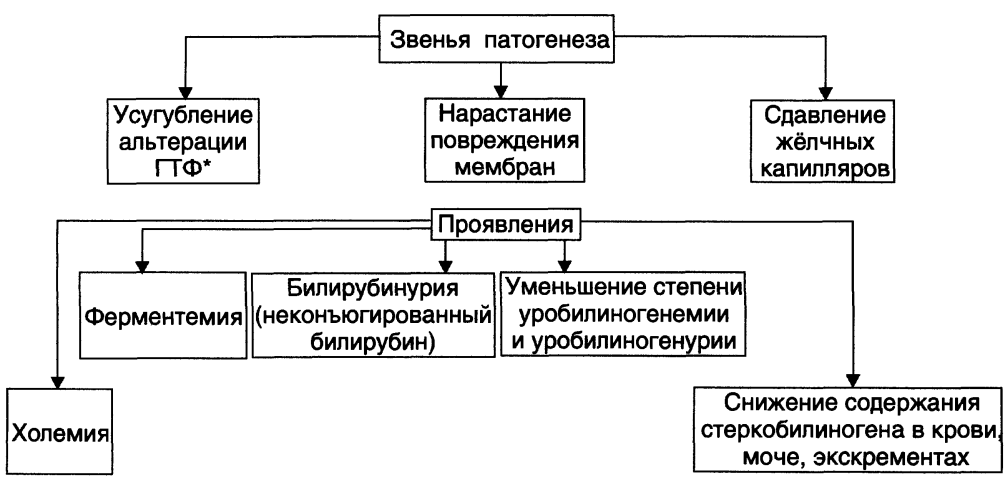


Рис. 25-9. Основные звенья патогенеза и проявления стадии 2 печёночно-клеточной желтухи. *ГТФ — глюкуронилтрансфераза.

Для желтушной стадии характерно дальнейшее усугубление альтерации гепатоцитов и их ферментов. Это приводит к нарушению работы «билирубинового конвейера» (цитоплазматический белок гепатоцитов — лигандин и глюкуронилтрансфераза). Лигандин способствует транспорту жёлчных пигментов из региона гепатоцита, обращённого к кровеносному капилляру, в регион, прилежащий к жёлчному капилляру. Расстройство этого механизма в совокупности с повреждением мембран клеток обусловливает нарушение однонаправленного транспорта билирубина.

Проявления: выход прямого билирубина в кровь и развитие билирубинемии, фильтрация прямого билирубина почками и его экскреция с мочой, попадание компонентов жёлчи в кровь и развитие холемии.

† Третья стадия печёночной желтухи. Характеристика третьей стадии представлена на рис. 25-10.

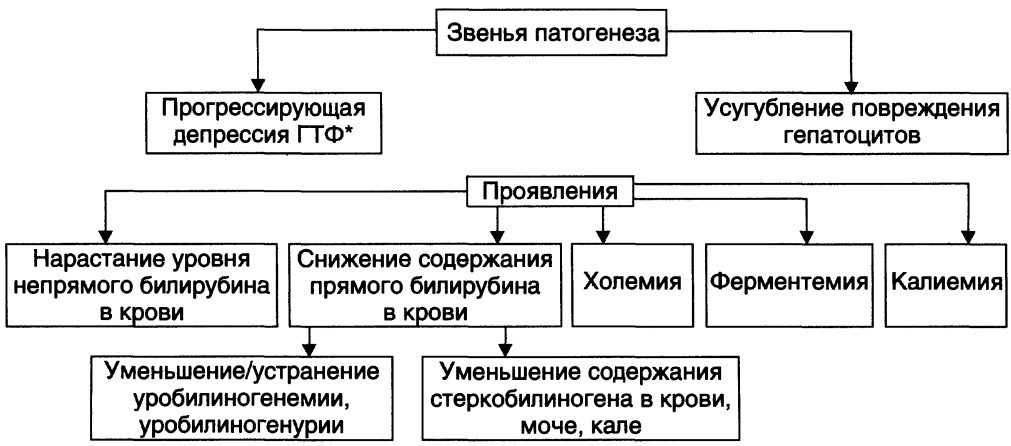


Рис. 25-10. Основные звенья патогенеза и проявления стадии 3 печёночно-клеточной желтухи. *ГТФ — глюкуронилтрансфераза.

‡ Прогрессирующее снижение активности глюкуронилтрансферазы гепатоцитов. Это приводит к нарушению трансмембранного переноса конъюгированного билирубина в гепатоциты и торможению процесса глюкуронизации билирубина. Проявления: нарастание уровня непрямого билирубина в крови, уменьшение содержания в крови прямого билирубина (как результат подавления реакции глюкуронизации), снижение (в связи с этим) концентрации стеркобилиногена в крови, моче и экскрементах, уменьшение содержания уробилиногена (вплоть до исчезновения) в крови и как следствие — в моче. Последнее является результатом малого поступления прямого билирубина в желчевыводящие пути и кишечник.

‡ Нарастающее усугубление повреждения структур и ферментов гепатоцитов. Проявления: нарастание холемии, сохранение ферментемии и гиперкалиемии, прогрессирование печёночной недостаточности, чреватой развитием комы.

Энзимопатические желтухи

Различают энзимопатические желтухи наследуемые (первичные) и приобретённые (вторичные).

- Первичные энзимопатии. Развиваются при генных дефектах ферментов и некоторых белков, обеспечивающих метаболизм пигментного обмена в гепатоцитах. Существует несколько нозологических форм, относящихся к этой

Рис. 25-11. Наиболее частые виды энзимопатических желтух.

группе желтух. Характеристика синдрома *Жильбера* (семейная негемолитическая желтуха), синдрома *Дабина–Джонсона*, синдрома *Криглера–Найяра* и синдрома *Ротора* приведена на рис. 25-11 и в статьях «Желтуха» и «Синдром» приложения «Справочник терминов».

- Приобретённые (вторичные) нарушения свойств ферментов, участвующих в метаболизме жёлчных пигментов и синтезе компонентов мембран гепатоцитов. Развиваются вследствие:

  † интоксикации организма, особенно гепатотропными ядами (например, этанолом или четырёххлористым углеродом), некоторыми ЛС (например, парацетамолом, левомицетином), веществами для холецистографии;

  † инфекционных поражений печени (например, вирусами, бактериями, их эндо- и экзотоксинами),

  † повреждений гепатоцитов АТ, цитотоксическими лимфоцитами и макрофагами.

Непечёночные желтухи

К непечёночным относятся гемолитическая и механическая желтухи.

- Гемолитическая желтуха. Причины и проявления гемолитической (надпечёночной) желтухи приведены на рис. 25-12, а также в статье «Желтуха» приложения «Справочник терминов».
- Механическая желтуха.

Рис. 25-12. Основные причины (А) и проявления (Б) надпечёночных (гемолитических) желтух.

Для механической (подпечёночной, застойной, обтурационной) желтухи характерно развитие холемии и ахолии.

† Причина: стойкое нарушение выведения жёлчи по жёлчным капиллярам (что приводит к внутрипечёночному холестазу), по жёлчным протокам и из жёлчного пузыря. Два последних вида нарушения выведения желчи вначале приводят к внепечёночному (подпечёночному) холестазу, а при хроническом действии — и к внутрипечёночному.

Наиболее частые факторы, приводящие к внутрипечёночному и внепечёночному холестазу.

‡ Закрывающие желчевыводящие пути изнутри (например, конкременты, опухоли, паразиты, гранулематозная ткань при билиарном циррозе).

‡ Сдавливающие жёлчные пути снаружи (например, новообразования головки поджелудочной железы или большого дуоденального сосочка; рубцовые изменения ткани вокруг желчевыводящих путей; увеличенные лимфоузлы).

‡ Нарушающие тонус и снижающие моторику стенок желчевыводящих путей (дискинезии).

Указанные и другие факторы обусловливают повышение давления в жёлчных капиллярах, перерастяжение (вплоть до микроразрывов) и повышение проницаемости стенок желчеотводящих путей, диффузию компонентов жёлчи в кровь. При этом развивается билиарный гепатит.

† Проявления механической желтухи представлены на рис. 25-13.

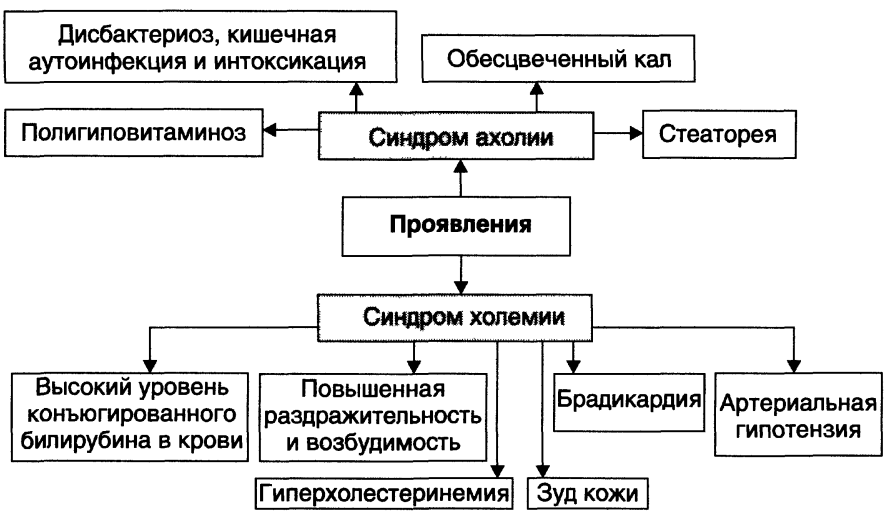


Рис. 25-13. Основные проявления подпечёночных (механических) желтух.

‡ Синдром холемии (желчекровия). Холемия — комплекс расстройств, обусловленных появлением в крови компонентов жёлчи, главным образом жёлчных кислот (гликохолевой, таурохолевой и др.), прямого билирубина и холестерина.

Признаки холемии.

§ Высокая концентрация конъюгированного билирубина в крови (с развитием желтухи) и как следствие — в моче (в сочетании с жёлчными кислотами). Это придает моче тёмный цвет.

§ Гиперхолестеринемия. Избыток холестерина поглощается макрофагами и накапливается в виде ксантом (в коже кистей, предплечий, стоп) и/или ксантелазм (в коже вокруг глаз).

§ Зуд кожи вследствие раздражения жёлчными кислотами нервных окончаний.

§ Артериальная гипотензия вследствие снижения базального тонуса ГМК артериол, уменьшение адренореактивных свойств рецепторов сосудов и сердца, повышения тонуса бульбарных ядер блуждающего нерва под действием жирных кислот.

§ Брадикардия вследствие прямого тормозного влияния жёлчных кислот на клетки синусно-предсердного узла.

§ Повышенная раздражительность и возбудимость пациентов в результате снижения активности тормозных нейронов коры больших полушарий под действием компонентов жёлчи.

§ Депрессия, нарушение сна и бодрствования, повышенная утомляемость (развивается при хронической холемии).

‡ Синдром ахолии. Ахолия — состояние, характеризующееся значительным уменьшением или прекращением поступления жёлчи в кишечник, сочетающееся с нарушением полостного и мембранного пищеварения.

Признаки ахолии.

§ Стеаторея — потеря организмом жиров с экскрементами в результате нарушения эмульгирования, переваривания и усвоения жира в кишечнике в связи с дефицитом жёлчи.

§ Дисбактериоз.

§ Кишечная аутоинфекция и интоксикация вследствие отсутствия бактерицидного и бактериостатического действия жёлчи. Это способствует активации процессов гниения и брожения в кишечнике и развитию метеоризма.

§ Полигиповитаминоз (в основном за счёт дефицита жирорастворимых витаминов A, D, E, K). Дефицит указанных витаминов приводит к нарушению сумеречного зрения, деминерализации костей с развитием остеомаляции и переломов, снижению эффективности системы антиоксидантной защиты тканей, развитию геморрагического синдрома.

§ Обесцвеченный кал вследствие уменьшения или отсутствия жёлчи в кишечнике.

ГЛАВА 26

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Поражения почек выявляются в среднем у 1,8% населения. У взрослых этот показатель достигает 9%. Более 2/3 обследованных лиц не подозревают о наличии у них почечной патологии.

Болезни почек характеризует ряд важных особенностей.

- Высокий уровень заболеваемости в возрасте до 35–45 лет (пациенты этого возраста составляют более 60% от всех страдающих болезнями почек).
- Затяжной характер течения почечных заболеваний.
- Сравнительно низкая эффективность терапевтических мероприятий при них.
- Частая утрата пациентами трудоспособности.
- Значительное и постепенно возрастающее количество пациентов с поражением почек лекарственного генеза (более 15% от всех причин).
- Высокая летальность, в том числе в молодом возрасте.

Важнейшие почечные функции представлены на рис. 26-1.

Названные (наряду с другими) функции позволяют отнести почки к числу главных органов, обеспечивающих процессы гомеостаза/гомеокинеза в организме.

ПРИЧИНЫ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК

Оценку разнообразных форм патологии почек производят по характеру их причин: природе, происхождению и уровню преимущественной реализации действия.

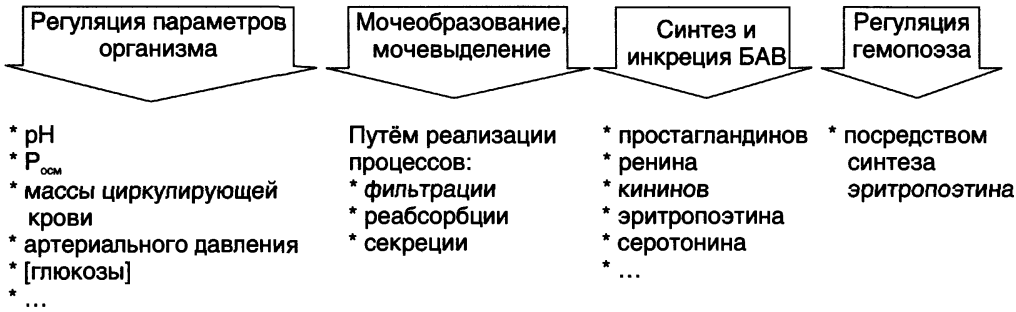


Рис. 26-1. Участие почек в процессах гомеостаза/гомеокинеза организма.

Природа причинных факторов

Природа причинных факторов почечной патологии может быть инфекционной (например, бактерии, вирусы, риккетсии) и неинфекционной. Среди неинфекционных причин различают химические, физические и биологические факторы.

- Химические (например, соединения свинца, сулемы, ртути, мышьяка, некоторые антибиотики, диуретики).
- Физические (например, проникающая радиация, продукты радиоактивного распада, низкая температура, травма почек).
- Биологические (например, противопочечные АТ, NK-лимфоциты, макрофаги, иммунные комплексы, аллергены, избыток или дефицит катехоламинов, эндопероксидов, Пг, ПТГ и других БАВ).

Происхождение причин

По происхождению различают первичные (наследственные и врождённые) и вторичные (приобретённые) факторы.

- Первичные. Их составляют заболевания, вызванные мутациями генов, обеспечивающих функции почек, и многочисленные дефекты морфогенеза почек. К заболеваниям этой группы относят ферментопатии, мембранопатии, поликистоз, дисплазии, почечный несахарный диабет, псевдогипоальдостеронизм, аминоацидурии, фосфатурию и др.
- Вторичные. Приобретённые заболевания составляют бóльшую часть патологии почек.

Уровень преимущественной реализации действия причинного фактора

По уровню преимущественных эффектов причинного фактора различают преренальные, ренальные и постренальные причины.

- Преренальные причины.

† Нервно-психические расстройства: длительный стресс, психические травмы, состояния, сочетающиеся с сильной болью (в частности, рефлекторная *болевая* анурия).

† Эндокринопатии (например, избыток или недостаток АДГ, альдостерона, тиреоидных гормонов, инсулина, катехоламинов).

† Расстройства кровообращения в виде гипотензивных и гипертензивных состояний.

- Ренальные причины.

  † Прямое повреждение паренхимы, сосудов, компонентов межклеточного матрикса почек факторами инфекционного или неинфекционного характера.

  † Нарушения кровообращения в почках в виде ишемии, венозной гиперемии, стаза.

  † Мутации генов, обеспечивающих функции почек.

- Постренальные причины. Нарушают отток мочи по мочевыводящим путям. Это сопровождается повышением внутрипочечного давления (при камнях и опухолях мочевыводящих путей, их отёке, аденоме простаты, перегибах мочеточника и т.д.).

Названные причины повреждения почек приводят к различным расстройствам функции почек. Многие из них приведены в других главах и в приложениях данного издания. В этой главе рассматриваются нарушения мочеобразовательной и мочевыделительной (т.е. экскреторной в широком смысле слова) функций почек.

ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ПОЧЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

Нарушения мочеобразования являются результатом парциальных или, чаще, комбинированных расстройств фильтрации (образования первичной мочи в почечных тельцах), реабсорбции (транспорта ионов, жидкости, белков, аминокислот, глюкозы и других веществ из просвета почечных канальцев в просвет капилляров вторичной сети), секреции (транспорта ионов, жидкости и ряда других веществ в просвет канальцев).

На начальных этапах повреждения почек, как правило, происходит активация какого-либо одного из нижеописанных звеньев патогенеза. По мере развития патологического процесса подключаются и другие. Именно поэтому в клинической нефрологии трудно выделить какие-либо специфические, характерные только для одного заболевания механизмы и клинические проявления. Многие нефрогенные синдромы и симптомы наблюдаются в различной степени выраженности и в разных сочетаниях при разнообразных заболеваниях и поражениях почек.

Нарушения клубочковой фильтрации

Нарушения клубочковой фильтрации сопровождаются либо снижением, либо увеличением объёма фильтрата.

- Снижение объёма клубочкового фильтрата.

  Причины.

  † Понижение эффективного фильтрационного давления при гипотензивных состояниях (артериальной гипотензии, коллапсе и др.), ишемии почки (почек), гиповолемических состояниях.

  † Уменьшение площади клубочкового фильтрата. Наблюдается при некрозе почки (почек) или её части, миеломной болезни, хронических гломерулонефритах и других состояниях.

  † Снижение проницаемости фильтрационного барьера вследствие утолщения, реорганизации базальной мембраны или других её изменений. Происходит при хронических гломерулонефритах, СД, амилоидозе и других болезнях.

- Увеличение объёма клубочкового фильтрата.

  Причины.

  † Повышение эффективного фильтрационного давления при увеличении тонуса ГМК выносящих артериол (под влиянием катехоламинов, Пг, ангиотензина, АДГ) или уменьшении тонуса ГМК приносящих артериол (под воздействием кининов, Пг и др.), а также вследствие гипоонкии крови (например, при печёночной недостаточности, голодании, длительной протеинурии).

  † Увеличение проницаемости фильтрационного барьера (например, вследствие *разрыхления* базальной мембраны) под влиянием БАВ — медиаторов воспаления или аллергии (гистамина, кининов, гидролитических ферментов).

Нарушения канальцевой реабсорбции

Снижение эффективности канальцевой реабсорбции происходит при различных ферментопатиях и дефектах систем трансэпителиального переноса веществ (например, аминокислот, альбуминов, глюкозы, лактата, бикарбонатов и др.), а также мембранопатиях эпителия и базальных мембран почечных канальцев.

Важно, что при преимущественном повреждении проксимальных отделов нефрона нарушается реабсорбция органических соединений (глюкозы, аминокислот, белка, мочевины, лактата), а также бикарбонатов, фосфатов, Cl^-, K^+, а при повреждениях дистальных отделов почечных канальцев расстраиваются процессы реабсорбции Na^+, K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+}, воды.

Нарушения секреции

Нарушения секреции развиваются преимущественно при генных дефектах и приводят к цистинурии, аминоацидурии, фосфатурии, почечному диабету, бикарбонатурии, почечному ацидозу.

ВИДЫ ПОЧЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

В настоящее время нет классификаций заболеваний почек, основанных на едином подходе. Различными специалистами разработаны и используются классификации, учитывающие преимущественно морфологические, этиологические, патогенетические, клинические и другие критерии разграничения нефропатий. Тем не менее во всех классификациях делают акцент на одном или нескольких признаках.

- На преимущественном поражении каких-либо структур (с выделением, например, гломерулопатий или тубулопатий).
- На причинах, вызывающих нефропатии.
- На механизмах развития нефропатий.
- На характере лечебных воздействий («хирургические», «терапевтические» заболевания почек) и т.д.

Учитывая эти обстоятельства, ниже рассматриваются нефропатии и характеризуются отдельные группы типовых форм патологии почек с обязательным указанием их происхождения и механизмов развития.

Виды почечной патологии по происхождению

Виды почечной патологии по их происхождению представлены на рис. 26-2.

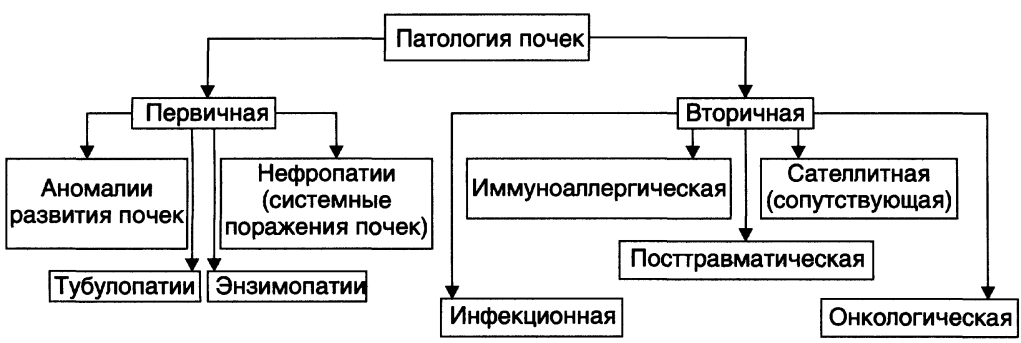


Рис. 26-2. Виды патологии почек по происхождению.

- Первичные (наследственные, врождённые, генетически обусловленные) формы нефропатий.
  - † Аномалии развития почек (числа, формы, макро- и микроструктуры).
  - † Тубулопатии (с преимущественным поражением канальцев почек: почечный несахарный диабет, почечный псевдогипоальдостеронизм и др.).
  - † Энзимопатии эпителия канальцев (например, цистинурия, аминоацидурия).
  - † Нефропатии (генерализованные поражения почек: семейная нефропатия с глухотой или без глухоты, семейная почечная дистрофия и др.).

- Вторичные (приобретённые, симптоматические) формы нефропатий.
  - † Инфекционного происхождения — микробного, паразитарного, грибкового, протозойного (например, нефриты, пиелонефриты, эхинококкоз, актиномикоз почек, нефротический синдром, почечная недостаточность).
  - † Иммуноаллергического генеза (нефриты, иммуноаллергические нефропатии и др.).
  - † Обусловленные прямым повреждением почек факторами физической, химической, биологической природы (например, травмы, радиационные поражения; токсогенные, лекарственные нефропатии).
  - † Сопутствующие (сателлитные) нефропатии (при амилоидозе, эндокринопатиях [например, при СД], нефролитиазе, миграции почки, сердечно-сосудистых заболеваниях [например, при атеросклерозе, гипертонической болезни], иммуноагрессивных болезнях [например, при СКВ]).
  - † Опухолевого генеза.

Синдромы, развивающиеся при поражении почек

Синдромы, развивающиеся при поражении почек, представлены на рис. 26-3.

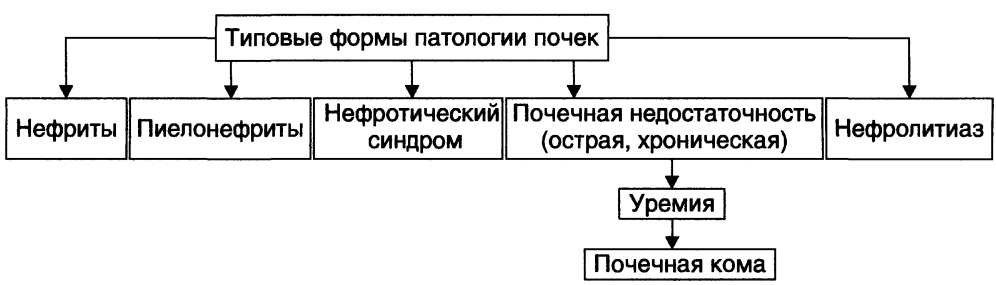


Рис. 26-3. Типовые формы патологии почек.

Характеристика отдельных форм патологии почек

К отдельным группам патологии почек относятся нефриты (например, острые постстрептококковый и нестрептококковый гломерулонефриты, хронический гломерулонефрит, быстропрогрессирующий гломерулонефрит), пиелонефриты, нефротический синдром, острая и хроническая почечная недостаточность, нефролитиаз.

НЕФРИТЫ

Нефриты — группа заболеваний, характеризующихся диффузным поражением почечной ткани воспалительного и/или иммунопатологического генеза, с вовлечением в патологический процесс всех отделов нефронов, интерстициальной ткани и сосудов.

Одной из наиболее распространённых форм патологических процессов этой категории являются гломерулонефриты.

Острые гломерулонефриты

Острый гломерулонефрит — заболевание, как правило, инфекционно-аллергического или иммуноаутоагрессивного генеза.

- Причины.

Причинами острого гломерулонефрита могут быть инфекционные и неинфекционные факторы (рис. 26-4).

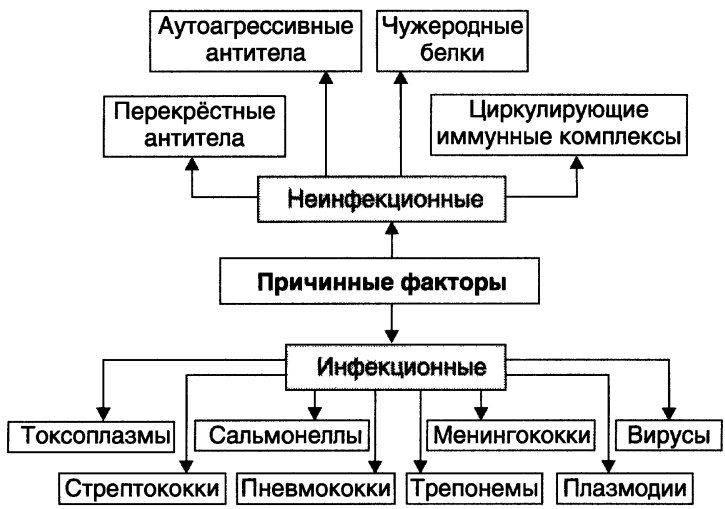


Рис. 26-4. Наиболее частые причины острого диффузного гломерулонефрита.

† Инфекционные агенты: стрептококки (чаще β-гемолитический стрептококк группы А), пневмококки, менингококки, сальмонеллы, бледная трепонема, вирусы (вызывающие гепатит, инфекционный мононуклеоз, оспу и др.), малярийные плазмодии, токсоплазмы.

† Неинфекционные факторы. Чаще всего это аутоагрессивные и/или перекрестные АТ, циркулирующие в крови комплексы Аг, Ig, факторов комплемента, а также чужеродные белки (например, вакцины, сыворотки или цельной крови, белки опухолевых клеток или повреждённых тканей).

- Патогенез.

Одна из наиболее частых форм гломерулонефрита — острый диффузный гломерулонефрит. Причиной его является гемолитический стрептококк группы А (штамм 12). На рис. 26-5 и в сопровождающем рисунок тексте приведены основные звенья патогенеза острого диффузного гломерулонефрита.

Рис. 26-5. Основные звенья патогенеза острого диффузного гломерулонефрита.

† Образование АТ к Аг стрептококка.

† Воздействие антистрептококковых АТ на стрептококки (их деструкция) и на структуры почечных телец (особенно на их мембраны, имеющие Аг, сходные с Аг гемолитического стрептококка).

† Денатурация белков, расцениваемых системой ИБН как чужеродные для организма.

† Прямое повреждение структур нефрона токсинами стрептококка, приводящее к дополнительному образованию аутоантигенов.

† Выработка в ответ на появление в крови аутоантигенов нефроцитотоксических аутоантител и лимфоцитов. Это потенцирует повреждение почек в связи с развитием реакций иммунной аутоагрессии, аллергии, воспаления (в ответ на повреждение почечной ткани). Об этом свидетельствуют инфильтрация почек лейкоцитами (включая лимфоциты) и макрофагами, наличие IgG, факторов комплемента C3, C1q, C4 (выявляемых иммунофлюоресцентным методом) в петлях капилляров и в мезангии почечных телец.

† Периодическая активация иммуноагрессивного процесса под влиянием неспецифических повреждающих —«разрешающих» (аллергические реакции) — факторов (например, охлаждение организма, интоксикации, инфекции, попадание в кровь белоксодержащих препаратов, облучение). Образующиеся при этом иммунные комплексы фиксируются на базальной мембране клубочков и сосудов микроциркуляторного русла, потенцируя и

расширяя масштаб повреждения почечной ткани, делая его диффузным (отсюда и название — «диффузный гломерулонефрит»).

† Доказательства инфекционного генеза острого диффузного гломерулонефрита.

‡ Возникновение болезни после какой-либо стрептококковой инфекции (ангины, тонзиллита, фарингита, скарлатины).

‡ Обнаружение в организме очагов инфекции (в миндалинах, аденоидах, слизистой оболочке гортани и глотки).

‡ Выявление в крови противострептококковых АТ (в частности, антигиалуронидазы, антистрептолизина О).

‡ Воспроизведение модели острого диффузного гломерулонефрита в эксперименте на животных путём введения им смеси, содержащей убитую культуру гемолитического стрептококка и гомогенизированную почечную ткань.

† Аргументы наличия иммуноаллергического и/или иммуноаутоагрессивного компонента патогенеза острого диффузного гломерулонефрита.

‡ Развитие заболевания через 14–18 дней после перенесённой стрептококковой инфекции (время, необходимое для образования АТ, их комплексов с Аг, а также медиаторов аллергии и воздействия их на мембраны клубочков).

‡ Обнаружение в крови нефроцитотоксических аутоантител.

‡ Выявление неспецифического «разрешающего» фактора (охлаждения, интоксикации, инфекции).

‡ Обнаружение в стенках клубочковых капилляров комплексов «Аг+АТ+комплемент» (например, с помощью иммунофлюоресцентной реакции).

‡ Экспериментальное воспроизведение признаков заболевания после инъекций животным нефроцитотоксической сыворотки.

Хронический диффузный гломерулонефрит

Хронический диффузный гломерулонефрит — одно из наиболее частых заболеваний почек. У 10–20% пациентов он является исходом острого диффузного гломерулонефрита, а у 80–90% — результатом медленнотекущего, клинически слабо манифестированного (скрытого) течения.

• Причины.

† Инфекционные агенты (бактерии, вирусы, плазмодии и др.).

† Неинфекционные факторы.

‡ Эндогенные (например, Аг опухолей [рака лёгкого, желудка, почки], Аг, образующиеся в результате массированного повреждения тканей [на-

пример, при ожоговой болезни, синдроме длительного раздавливания тканей и т.п.]).

‡ Экзогенные (например, содержащие литий или золото ЛС, некоторые антибиотики, ненаркотические анальгетики, вакцины, сыворотка крови, алкоголь, органические растворители).

- Патогенез.

† Инициальный фактор — выработка АТ к причинному агенту и/или к аутоантигенам, появляющимся при повреждении почечной ткани.

† Образование иммунных комплексов «Аг+АТ+факторы комплемента», а также цитотоксических Т-лимфоцитов.

† Воздействие иммунных комплексов и Т-лимфоцитов на компоненты базальных мембран и клеток почечных телец, а также капилляров.

† Индукция воспаления и аллергии.

† Потенцирование иммуноаллергических реакций и воспаления. Это приводит к нарастанию степени и масштаба повреждения почечной ткани, что делает процесс хроническим, диффузным и потенциально необратимым.

ПИЕЛОНЕФРИТЫ

Пиелонефриты — группа синдромов (болезней), вызываемых микробами и характеризующихся развитием воспалительного процесса в почечных лоханках и интерстиции почки.

Этиология

- Причина: вирусы и микробы (в большинстве случаев — кишечная палочка, клебсиеллы, энтерококки, протеи) как из эндогенных источников, так и попадающие из внешней среды.

† Экзогенные. Микробы попадают в почку через уретру (например, у женщин при наличии периуретральных колоний бактерий во влагалище, после полового акта или при вагините; после инструментальных вмешательств или цистоскопии).

† Эндогенные. Микробы проникают в почки из очагов инфекции в организме (например, в миндалинах, кариозных зубах, костях при остеомиелите).

- Факторы риска.

Условия, в наибольшей мере способствующие возникновению пиелонефрита, представлены на рис. 26-6.

† Закрытие (обтурация) и/или сдавление (компрессия) мочевыводящих путей и самих почек (например, камнем, тромбом, формирующимся в ре-

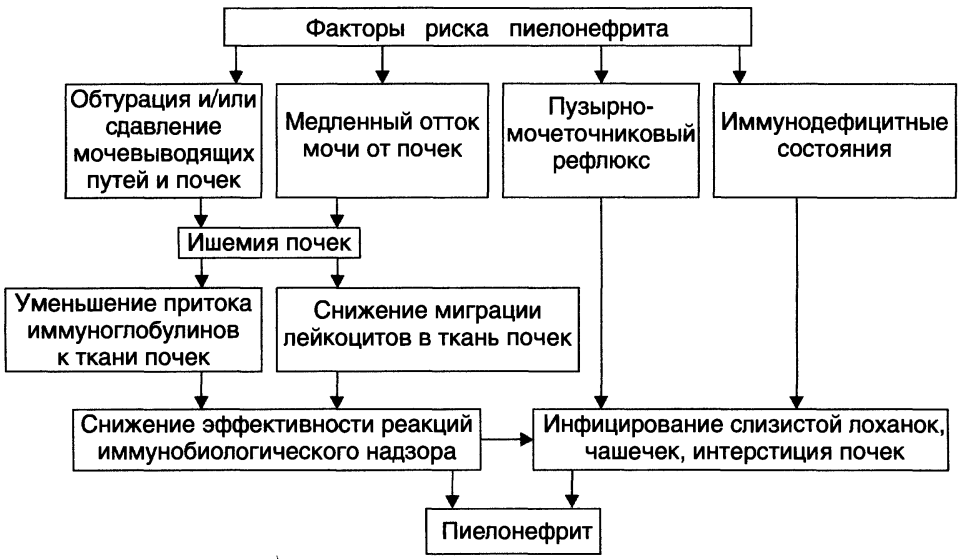


Рис. 26-6. Факторы, способствующие возникновению пиелонефрита.

зультате повреждения стенок мочевыводящих путей, опухолями органов брюшной полости).

† Медленный отток мочи от почек по мочевыводящим путям (например, при гипотонии их мышечной стенки, сужении [стриктуре] мочеточников опухолью или рубцом, при беременности).

Два первых фактора обусловливают также сдавление почек, снижение кровотока в них, их ишемию и как следствие —уменьшение притока Ig и снижение миграции лейкоцитов в ткань почки. В целом это понижает эффективность реакций ИБН и способствует инфицированию почек.

† Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (способствует инфицированию слизистой оболочки лоханок и чашечек, а также интерстициальной ткани почки в результате восходящего распространения микробов из мочевого пузыря).

† Иммунодефициты (способствуют внедрению и размножению микроорганизмов).

• Пути проникновения инфекции в почки.

† Гематогенный и лимфогенный. Эти пути обозначают как «нисходящие». Микробы попадают в микрососуды почки, клубочки, канальцы и далее «нисходят» в чашечки и лоханки.

† Урогенный («восходящий» путь). Микробы «восходят» к почке по мочеотводящим путям.

Механизм развития

- Микроорганизмы, попавшие в почку, вызывают воспаление слизистых оболочек чашечек, лоханок и/или интерстиция.
- Генерализация инфекции сопровождается проникновением микробов в канальцы и клубочки — развивается гломерулонефрит.
- В результате инфицирования нередко формируются участки некроза слизистой оболочки и абсцессы почек.

Эпителий канальцев может подвергнуться деструкции. Отторжение погибших клеток эпителия вызывает обтурацию просвета канальцев клеточным детритом.

- Указанные изменения сопровождаются нарушением процессов фильтрации, реабсорбции и секреции.
- Острое течение процесса чревато развитием острой почечной недостаточности, хроническое — хронической почечной недостаточности, нефросклероза, артериальной гипертензии.

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Нефротический синдром — состояние, развивающееся при поражениях почек различного генеза, приводящих к дефектам клубочковых капилляров. Для нефротического синдрома характерен комплекс нефрогенных симптомов: протеинурия (в основном альбуминурия), гипопротеинемия (гипоальбуминемия), гиперлипопротеинемия, липидурия, отёки. Некоторое время назад это состояние (нефротический синдром) обозначали как нефроз.

Причины

Как правило, нефротический синдром — финальный этап болезней и патологических процессов, приводящих к нарушениям клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции для альбуминов, ЛП, ионов, других органических и неорганических веществ. Различные причины (как почечные, так и внепочечные) развития нефротического синдрома приведены на рис. 26-7.

- Патология почек (первичный нефротический синдром): острый и хронический гломерулонефрит (выявляется у 2/3 пациентов с нефротическим синдромом), гломерулосклероз, липоидный нефроз, мембранозная гломерулопатия.
- Внепочечная патология (вторичный нефротический синдром): хронические инфП (например, остеомиелит, туберкулёз, сифилис, малярия, вирусные гепатиты), поражения системы крови (например, лимфомы, лейкозы, лимфогранулематоз), злокачественные новообразования (бронхов, лёгких, желудка, толстой кишки и др.), СД, болезни иммунной аутоагрессии (СКВ, ревматоидный артрит, склеродермия, васкулиты и др.), лекарственная бо-

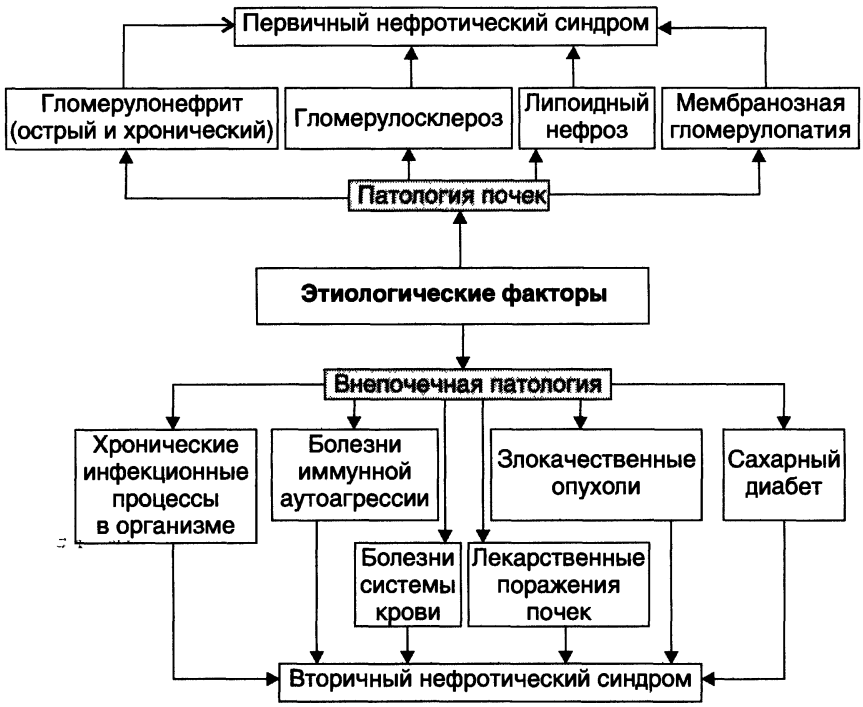


Рис. 26-7. Основные причины нефротического синдрома.

лезнь (например, вследствие применения препаратов золота, ртути, пенициллинов, рентгеноконтрастных средств, антитоксинов).

Патогенез

Основные звенья патогенеза и проявления нефротического синдрома представлены на рис. 26-8.

- На начальном этапе развития нефротического синдрома действуют механизмы, вызывающие:
  - † повреждение мембран и клеток клубочков (под влиянием причинного фактора);
  - † иммуноаллергические реакции (в крови обнаруживается повышенное содержание Ig, компонентов системы комплемента, иммунных комплексов; последние определяются и в ткани почек);
  - † воспалительный процесс (в ткани почки расстраивается микроциркуляция, повышается проницаемость стенок микрососудов, происходит инфильтрация ткани лейкоцитами, развиваются пролиферативные процессы).
- Важными патогенетическими звеньями нефротического синдрома являются: повышение проницаемости фильтрационного барьера, увеличение канальцевой реабсорбции белков с последующим её ухудшением и активация синтеза ЛП гепатоцитами.

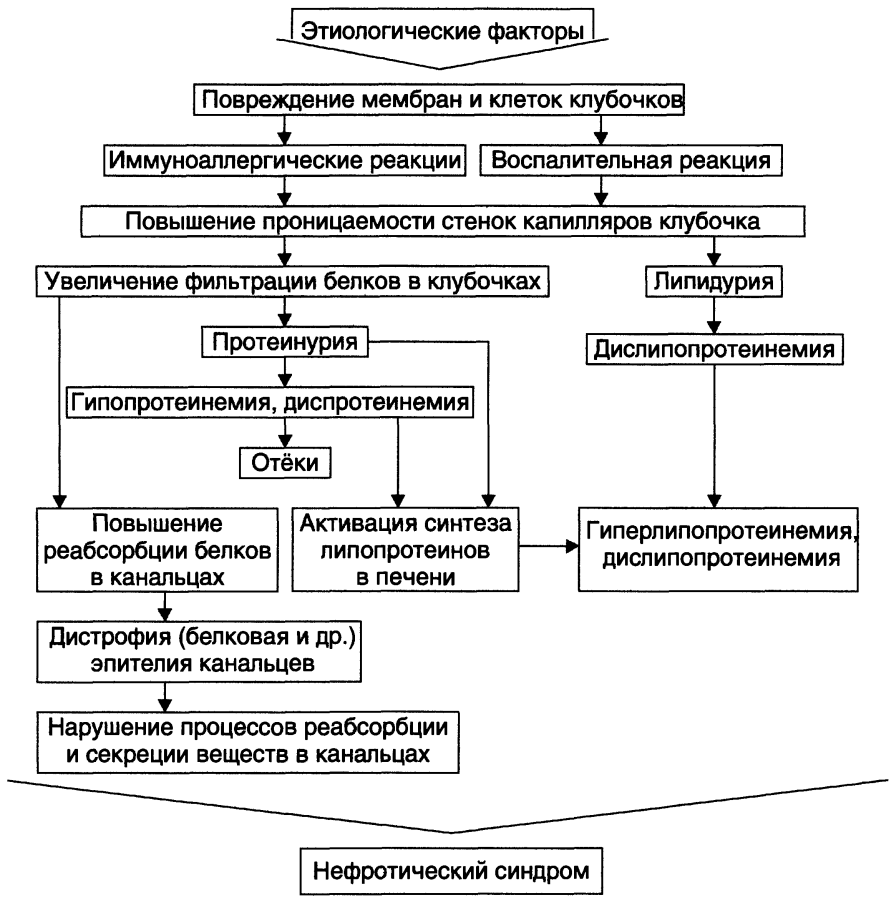


Рис. 26-8. Основные звенья патогенеза и проявления нефротического синдрома.

† Изменения реабсорбции белков в канальцах почек. Избыточная фильтрация белков в клубочках сочетается с их повышенной реабсорбцией в канальцах почек. При хроническом течении это приводит к повреждению эпителия канальцев, развитию дистрофических изменений в них и нарушению процессов реабсорбции и секреции.

† Повышение проницаемости стенок клубочковых капилляров.

Указанные изменения фильтрации и реабсорбции приводят к протеинурии. Характер протеинурии (теряемые с мочой белки) и последствия потерь разных белков представлены на рис. 26-9.

Проявления нефротического синдрома

Основными проявлениями нефротического синдрома являются: гипопротеинемия (главным образом в связи с гипоальбуминемией) и дислипопротеинемия, протеинурия, гиперлипопротеинемия, липидурия, микрогематурия (обычно при мембранозно-пролиферативной патологии нефрона), отёки, полигипови-

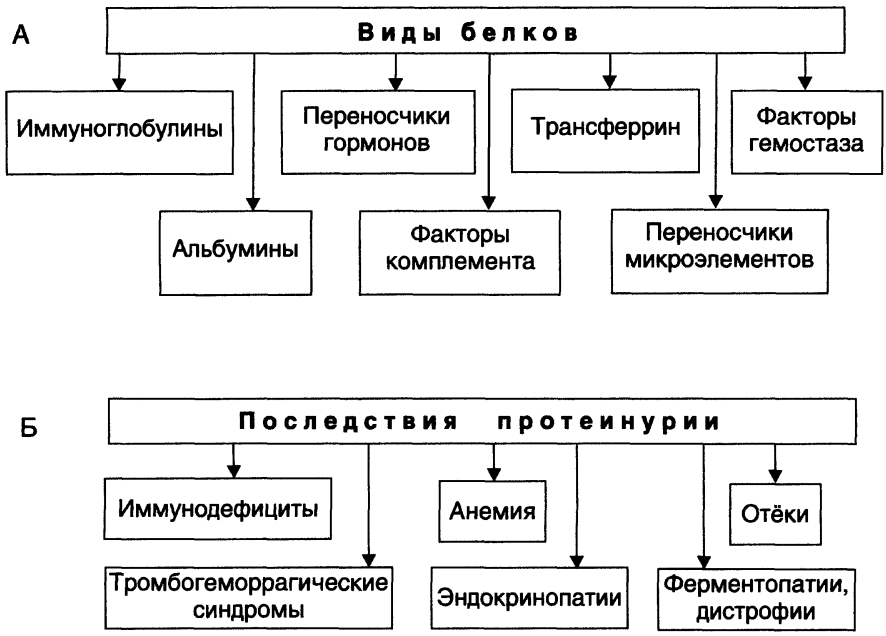


Рис. 26-9. Белки, теряемые организмом при нефротическом синдроме (А), и последствия протеинурии (Б).

таминоз, гиперкоагуляция белков крови и тромбоз, снижение противоинфекционной резистентности организма, анемия (железорезистентная микроцитарная, гипохромная), ацидоз (выделительный — почечный).

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Почечная недостаточность — синдром, развивающийся в результате значительного снижения или прекращения выделительной функции, а также нарушения других процессов в почках.

Для почечной недостаточности характерны прогрессирующее увеличение содержания в крови продуктов азотистого обмена (азотемия) и нарастающие расстройства жизнедеятельности организма.

В зависимости от скорости возникновения и дальнейшего развития различают острую и хроническую почечную недостаточность.

Острая почечная недостаточность

Острая почечная недостаточность возникает «внезапно» и быстро прогрессирует. Это состояние потенциально обратимо. Однако нередко острая почечная недостаточность приводит к смерти пациентов.

- Причины. Различают преренальные, ренальные и постренальные причины острой почечной недостаточности (рис. 26-10).

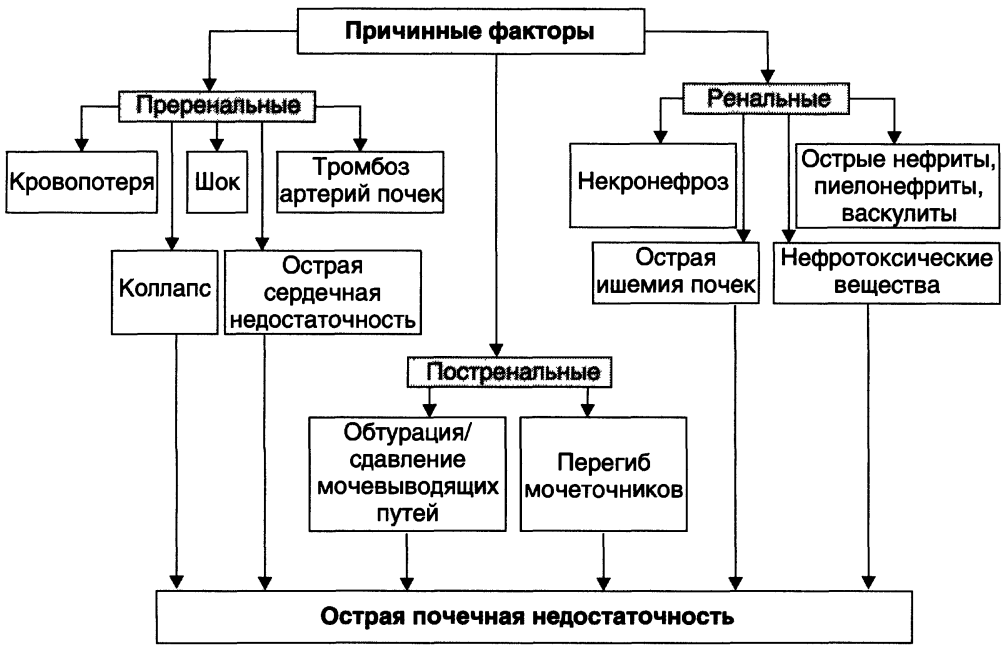


Рис. 26-10. Основные группы причин острой почечной недостаточности.

† Преренальные. Они обусловливают значительное снижение кровотока в почках.

‡ Наиболее частые причины преренальной острой почечной недостаточности: массивная кровопотеря, коллапс, шок, острая сердечная недостаточность, тромбоз почечных артерий.

‡ Функции самих почек при действии указанных причин на начальных этапах острой почечной недостаточности сохранены. Однако они не могут реализоваться главным образом в связи со значительным уменьшением тока крови в почках. В условиях их гипоперфузии снижается эффективное фильтрационное давление в клубочках и в крови накапливаются продукты (в том числе токсичные), в норме удаляемые из организма при участии почек.

† Ренальные. Факторы этого рода оказывают прямое повреждающее действие на ткань почек. К ним относятся:

‡ Некронефроз. Наблюдается примерно у 2/3 пациентов с острой почечной недостаточностью. Часто развивается после хирургических операций на почках.

‡ Острая значительная локальная или тотальная ишемия почек.

‡ Нефротоксические агенты (например, четырёххлористый углерод, некоторые антибиотики, сульфаниламиды, органические растворители, НПВС, цитостатики).

‡ Остро текущие патологические процессы, поражающие ткань почек: острые гломерулонефриты, васкулиты, пиелонефриты. Указанные состояния приводят к острой почечной недостаточности примерно у 20% пациентов.

† Постренальные. Обусловливают нарушение (вплоть до прекращения) оттока мочи по мочевыводящим путям. Наиболее часто это:

‡ Обтурация мочевыводящих путей (почечными камнями, опухолью, инородными телами [например, длительно находящимися в мочеточниках катетерами], сгустком крови, воспалительным отёком).

‡ Сдавление мочевыводящих путей (например, опухолями органов брюшной полости, увеличенной маткой, тканью аденомы простаты, асцитической жидкостью).

‡ Перегиб мочеточника (например, при мигрирующих почках, избыточной его длине).

• Патогенез.

Основные звенья патогенеза острой почечной недостаточности представлены на рис. 26-11.

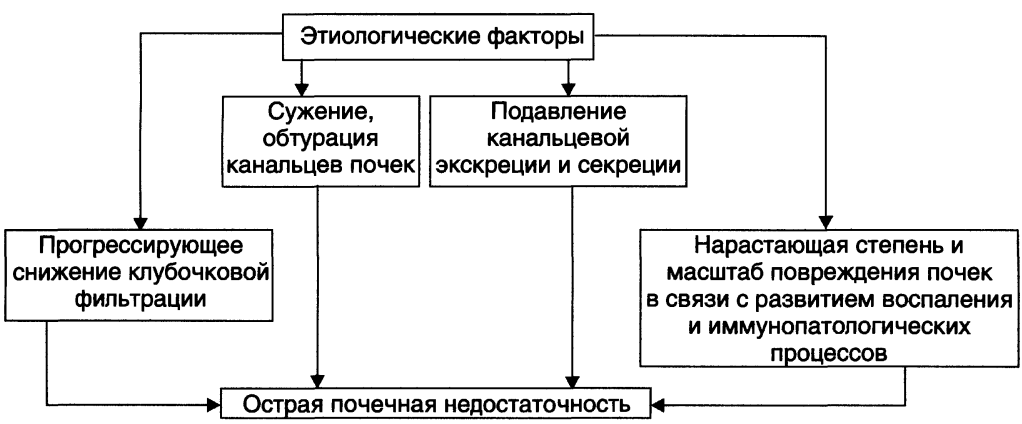


Рис. 26-11. Основные звенья патогенеза острой почечной недостаточности.

† Значительное и быстро нарастающее снижение объёма клубочковой фильтрации.

Причины.

‡ Гипоперфузия клубочков в результате ишемии обеих почек преренального генеза (критическим считают уровень давления крови в афферентных артериолах 40–60 мм рт.ст.).

‡ Констрикция почечных артериол, развивающаяся в связи с гипотензией и гипоперфузией почек.

‡ Микротромбоз и/или агрегация клеток крови в микрососудах почек (в наибольшей мере последнее наблюдается при различных видах шока, сопровождающегося образованием избытка факторов коагуляции крови).

† Сужение или обтурация большого числа канальцев почек.

Причины.

‡ Накопление в повреждённых клетках гидрофильных Ca^{2+}, отёк и набухание эпителия. Это уменьшает просвет канальцев.

‡ Закрытие просвета канальцев клеточным детритом (в связи с повреждением и гибелью эпителия) или цилиндрами, состоящими из белка (при развитии воспаления или повышении проницаемости клубочкового фильтра), миоглобина (у пациентов с травмами мышц), Hb (у больных с гемолизом эритроцитов).

† Подавление процессов экскреции и секреции в эпителии канальцев под действием нефротоксических факторов (препаратов фосфора, солей тяжёлых металлов, фенолов, соединений мышьяка и др.). Тяжесть течения острой почечной недостаточности в значительной мере обусловлена степенью альтерации канальцев и снижения скорости клубочковой фильтрации.

† Дополнительное (к действию названных выше механизмов) повреждение клубочков, канальцев, интерстициальной ткани в связи с развитием воспалительной и иммуноаллергических реакций в ответ на прямое повреждение указанных структур. Этот механизм нередко приводит к переходу острой почечной недостаточности в хроническую.

Хроническая почечная недостаточность

Хроническая почечная недостаточность — состояние (синдром), развивающееся в результате нарастающей гибели и значительного уменьшения числа функционирующих нефронов и характеризующееся существенным, прогрессирующим (часто необратимым) снижением функций почек.

Как правило, хроническая почечная недостаточность приводит к гибели пациентов. Клиническая манифестация хронической почечной недостаточности начинается при снижении количества нефронов до 30% от нормального. Уменьшение их количества до 15–10% сопровождается развитием уремии.

• Причины.

Как и при острой почечной недостаточности, различают преренальные, ренальные и постренальные причины (рис. 26-12).

† Преренальные: хронические артериальные гипертензии, медленно прогрессирующий стеноз почечных артерий, двусторонняя эмболия артерий почек.

† Ренальные: хронические патологические процессы в почках (например, гломерулонефриты, пиелонефриты, тубулоинтерстициальные нефриты, поли-

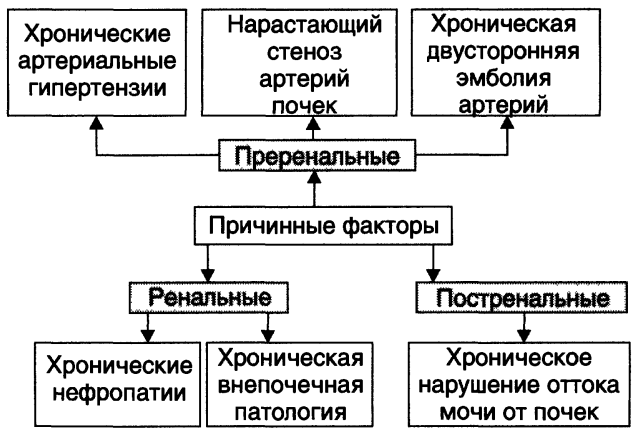


Рис. 26-12. Основные причины хронической почечной недостаточности.

кистоз, тубулопатии) и хроническая патология других органов, обусловливающая вторичные поражения почек (например, СД, СКВ, диспротеинозы).

† Постренальные. Факторы, вызывающие длительное нарушение оттока мочи (закрывающие изнутри или сдавливающие снаружи мочевыводящие пути).

• Патогенез.

Патогенез хронической почечной недостаточности состоит в прогрессирующем снижении (вплоть до прекращения) клубочковой фильтрации, канальцевой секреции и реабсорбции. В основе этих процессов находится прогрессирующая гибель нефронов, замещение их соединительной тканью (т.е. развитие нефросклероза). Это и приводит к нарастающей недостаточности всех функций почек. Финальным этапом хронической почечной недостаточности является уремия.

Уремия

Уремия — синдром, заключающийся в аутоинтоксикации организма продуктами метаболизма (нормального и нарушенного), «уремическими токсинами» и экзогенными соединениями, в норме выводящимися почками.

• Причины.

Непосредственной причиной развития уремии является почечная недостаточность (острая или хроническая).

К основным факторам повреждения тканей и органов при уремии и почечной коме относятся:

† Интоксикация организма избытком аммонийных соединений (аммиаком, производными аммония), образующихся в процессе трансформации мочевины в кишечнике.

† Токсическое действие продуктов метаболизма ароматических аминокислот: фенолов, индолов, скатолов.

† Повреждение указанными и другими агентами мембран и ферментов клеток. Это сопровождается нарушением энергетического обеспечения клеток.

† Нарастающий ацидоз. Является результатом потенцирования процесса накопления кислых валентностей, обусловленного торможением ацидо- и аммониогенеза, экскреции «кислых» соединений почками, расстройств гемодинамики (метаболический ацидоз) и газообмена в лёгких (респираторный ацидоз).

† Дисбаланс ионов и жидкости в клетках.

† Расстройства электрогенеза в возбудимых клетках, в том числе мозга и сердца. Это лежит в основе потери сознания при коме, усугубления расстройств функций сердечно-сосудистой, дыхательной и других физиологических систем.

• «Уремические токсины».

† Мочевина и продукты её метаболизма, гуанидин, алифатические амины (например, диметиламин).

† Паратиреоидный гормон. При хронической почечной недостаточности наблюдается избыток ПТГ, что приводит к накоплению ионов Ca^{2+} в клетках. А это, в свою очередь, ведёт к разобщению окисления и фосфорилирования, дефициту АТФ и нарушениям энергозависимых процессов.

† Неадекватная концентрация в крови, интерстициальной жидкости и клетках микроэлементов (Mg^{2+}, Zn^{2+}, Cu^{2+}, Cr^{2+} и др.).

Уремия нередко завершается почечной комой. Как и любая другая, почечная кома характеризуется угнетением функции нервной системы и проявляется потерей сознания, гипо- или арефлексией, значительными расстройствами функций органов и физиологических систем организма.

НЕФРОЛИТИАЗ

Нефролитиаз — состояние, характеризующееся образованием в ткани почек плотных конкрементов (камней) из неорганических и органических компонентов мочи. Образование конкрементов в лоханках, чашечках и мочеточниках обозначается как уролитиаз.

• Причины. Их подразделяют на эндогенные и экзогенные.

† Экзогенные: «жёсткая» питьевая вода, однообразная гиповитаминизированная пища (важное значение имеет дефицит витамина А).

† Эндогенные: инфекции (микрофлора мочевых путей, ЖКТ, половой системы и др.), нарушения обмена веществ (подагра, миеломная болезнь и др., эндокринопатии, преимущественно гиперпаратиреоз).

- Важные условия развития нефролитиаза и уролитиаза.
  - † Уменьшение содержания в моче солюбилизаторов (агентов, поддерживающих соли мочи в растворённом состоянии: мочевины, креатинина, ксантина, цитратов и др.), ингибиторов кристаллизации солей (неорганического пирофосфата), комплексообразователей (Mg^{2+}, цитратов).
  - † Повышение в моче уровня агентов, запускающих процесс кристаллизации солей в моче (мукопротеинов, солей пировиноградной кислоты, коллагена, эластина, сульфаниламидов).
  - † Изменение pH мочи (при pH 5,0 осаждаются соли мочевой кислоты, при pH выше 7,0 — фосфат кальция, фосфорнокислый аммиак).
  - † Повышение в моче содержания камнеобразующих солей (в основном кальция).
  - † Нарушения оттока мочи.
- Механизмы.

  В конкрементах всегда (или почти всегда) обнаруживаются два компонента: органический и минеральный. В связи с этим имеются две точки зрения на механизм камнеобразования. Они сформулированы в виде кристаллизационной и коллоидной теорий.
  - † Согласно кристаллизационной теории, начало образованию камня даёт процесс кристаллизации солей. При этом в состав камня включаются (случайно) и органические компоненты (фибрин, коллаген, клеточный детрит и др.).
  - † Авторы коллоидной теории считают, что вначале формируется органическая матрица, на которой кристаллизуются соли.
- Наиболее значимые последствия: гидронефроз с атрофией почки (почек), пиелонефрит, нефросклероз, абсцессы почек, почечная колика.

ПРОЯВЛЕНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

Расстройства функций почек проявляются изменением параметров крови и мочи и развитием общих нефрогенных синдромов.

Показатели изменения диуреза, состава мочи и ритма мочеиспускания

Эти показатели приведены на рис. 26-13.

- Изменения диуреза (количества выделяемой мочи).
  - † Полиурия — выделение за сутки более 2000—2500 мл мочи. Причины: увеличение клубочковой фильтрации и/или уменьшение канальцевой реабсорбции.
  - † Олигурия — выделение в течение суток менее 500—300 мл мочи. Обычно является следствием уменьшения фильтрации и/или увеличения реабсорбции.

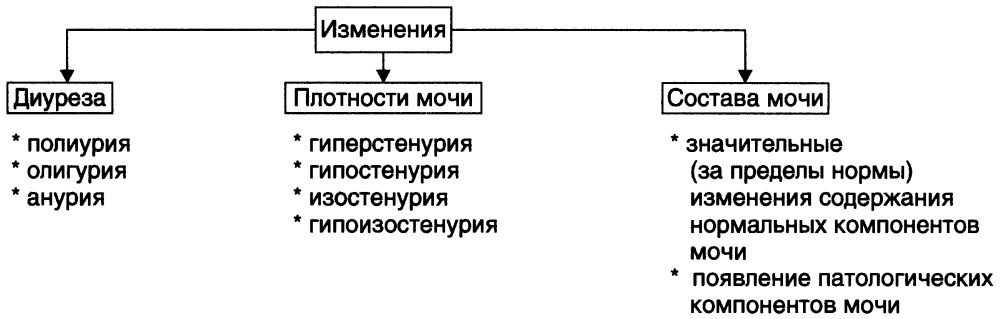


Рис. 26-13. Проявления расстройств мочеобразования и мочевыведения.

† Анурия — прекращение поступления мочи в мочевой пузырь. Как правило, это результат значительного снижения фильтрации, что может сочетаться с увеличением реабсорбции.

- Изменения относительной плотности и состава мочи.

  † Гиперстенурия — увеличение плотности мочи выше нормы (более 1,029–1,030). Как правило, является следствием увеличения реабсорбции.

  † Гипостенурия — снижение плотности мочи ниже нормы (менее 1,009). Наблюдается при нарушении концентрационной функции почек.

  † Изостенурия — мало меняющаяся в течение суток относительная плотность мочи. Свидетельствует об уменьшении эффективности канальцевой реабсорбции и снижении концентрационной способности почек.

  † Колебания (за пределы нормы) содержания нормальных её компонентов: глюкозы, ионов, воды, азотистых соединений.

  † Появление в моче отсутствующих в норме компонентов: эритроцитов (гематурия), лейкоцитов (пиурия), белка (протеинурия), аминокислот (аминоацидурия), осадка солей, цилиндров (канальцевых слепков, состоящих из белка, клеток крови, эпителия канальцев, клеточного детрита).

- Изменения ритма мочеиспускания.

  † Поллакиурия — частое мочеиспускание. Причины: полиурия и/или раздражение мочевыводящих путей (при воспалении, прохождении мелких конкрементов — «песка» и др.).

  † Никтурия — преимущественное мочеиспускание ночью. Причины: нарушение кровоснабжения почек, развитие аденомы простаты, поражения почек (амилоидоз) и/или мочевыводящих путей (уретрит, цистит).

Показатели изменения объёма и состава крови

Эти показатели представлены на рис. 26-14.

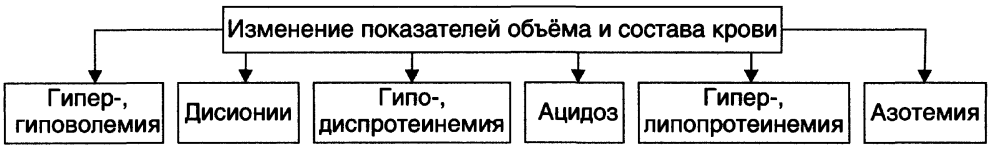


Рис. 26-14. Проявления расстройств экскреторной функции почек (изменение показателей объёма и состава крови).

- Гиперволемия (почечного генеза). Причины: снижение клубочковой фильтрации и/или увеличение канальцевой реабсорбции.
- Гиповолемия (почечного происхождения). Причины: как правило, это результат увеличения фильтрации и/или уменьшения реабсорбции.
- Азотемия (повышение уровня небелкового азота в крови). Причина: нарушение экскреторной функции почек (при гломерулонефрите, пиелонефрите, амилоидозе). Более половины составляет азот мочевины, около 25% — аминокислоты, остальное — азот мочевой кислоты (≈4%), креатин (≈5%), креатинин (≈2,5%) и другие небелковые соединения.
- Гипопротеинемия (снижение уровня белка в крови). Причина: нарушение канальцевой реабсорбции альбуминов.
- Диспротеинемия (нарушение нормального соотношения отдельных фракций белка в крови — глобулинов, альбуминов). Причина: повышенное выделение альбуминов с мочой.
- Гиперлипопротеинемия. Одна из наиболее частых причин — нефротический синдром.
- Ацидоз. Причины: снижение эффективности ацидогенеза, аммониогенеза, ионообменного механизма Na^+/K^+, а также экскреция почками соединений с «кислыми» свойствами.
- При различных заболеваниях почек могут развиваться также гипер(гипо)фосфатемия, гипер(гипо)калиемия, гипер(гипо)натриемия, гипер(гипо)кальциемия, гипер(гипо)магниемия и другие изменения содержания компонентов крови.

Характер отклонений определяется конкретным заболеванием почек и нарушением процессов фильтрации, реабсорбции, и секреции.

Общие нефрогенные синдромы

Общие нефрогенные синдромы представлены на рис. 26-15.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Лечение расстройств функций почек базируется на этиотропном, патогенетическом и симптоматическом принципах.

Рис. 26-15. Проявления расстройств функций почек (общие нефрогенные синдромы).

- Этиотропный. Направлен на устранение (снижение степени патогенного действия) причинного фактора. С этой целью используются, например, антибиотики, сульфаниламиды, а также проводится лечение других болезней, вызвавших почечные заболевания.
- Патогенетический. Имеет целью разрыв звеньев патогенеза болезней почек. Для этого применяют иммунодепрессанты, иммуномодуляторы, антиаллергические препараты и проводят мероприятия по «разгрузке» почек (гемодиализ, перитонеальный, гастроинтестинальный диализ).

  † Наиболее эффективным способом ликвидации токсичных веществ, накапливающихся при почечной недостаточности, является гемодиализ с использованием специального прибора — «искусственной почки» (гемодиализатора). Первый такой прибор, использовавшийся в эксперименте на животном, был разработан в 1913 г. В 1960 г. гемодиализ впервые использован для лечения пациентов с хронической почечной недостаточностью.

  † Работа аппарата «искусственная почка» основана на принципе диффузии из крови в специальный диализирующий раствор через полупроницаемую мембрану небелковых соединений. Применение «искусственной почки» позволяет нормализовать на небольшое время ряд параметров организма и облегчить состояние пациента. Однако гемодиализ не заменяет всех почечных функций. С целью радикального устранения патологии почки (почек) используют пересадку донорского органа (трансплантация почки).
- Симптоматический. Заключается в устранении (или облегчении) вторичных страданий и последствий, вызванных патологией почек (анемии, отёков, гастритов, энтероколитов, тромбогеморрагических расстройств, артериальной гипертензии и др.).

ГЛАВА 27

ЭНДОКРИНОПАТИИ

Эндокринная система — совокупность анатомически, гистологически и цитологически дифференцированных структур, вырабатывающих гормоны. Определённые эндокринные клетки системы синтезируют и выделяют в жидкие среды организма (кровь, лимфу, межклеточную жидкость, ликвор и др.) молекулы конкретного гормона.

Эндокринные железы

В большинстве случаев гормоны синтезируются в анатомически автономных структурах — эндокринных железах, или железах внутренней секреции. К ним относятся гипофиз, эпифиз (шишковидная железа), щитовидная железа, околощитовидные железы, надпочечники (рис. 27-1).

Эндокринные клетки органов и тканей

Ряд гормонов продуцируется совокупностью клеток или отдельными клетками, не организованными анатомически в виде железы. Эти клетки находятся в различных тканях и органах (см. рис. 27-1). К ним относятся нейросекреторные клетки гипоталамуса, эндокринные клетки островков *Лангерханса* поджелудочной железы (α-, β-, δ-клетки), эндокринные клетки ЖКТ (продуцирующие гастрин, глюкагон, мотилин, секретин, соматостатин, холецистокинин, гастрин-рилизинг-гормон), интерстициальные клетки почек (вырабатывающие $ПгЕ_2$ и эритропоэтин), интерстициальные клетки *Лейдига* яичка (продуцирующие андрогены), фолликулярные клетки яичника (образующие эстрадиол, эстрон, эстриол, Пг) и его жёлтое тело (продуцирующее прогестерон и эст-

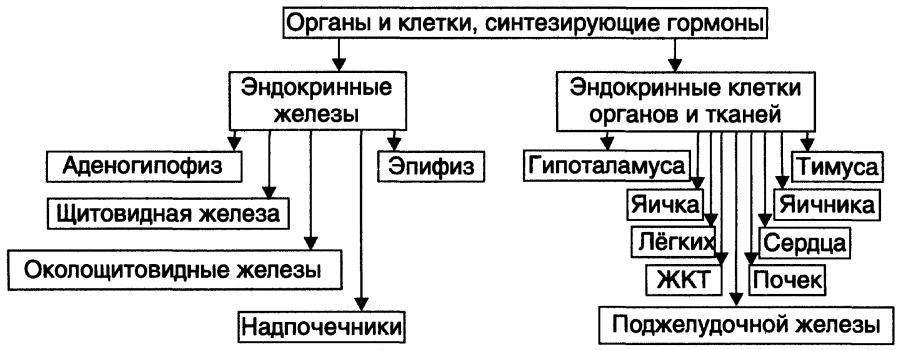


Рис. 27-1. Органы и клетки, синтезирующие гормоны.

рогены), кардиомиоциты правого предсердия (синтезируют атриопептин — натрийуретический фактор), эндокринные клетки лёгких (продуцирующие кальцитонин, бомбезин, Пг, лейцин-энкефалин), эпителиальные клетки вилочковой железы (тимуса), вырабатывающие пептидные гормоны тимопоэтин и тимозины.

Гормон

Термин «гормон» применяют для обозначения секретируемого клетками во внутреннюю среду организма БАВ, связывающегося с рецепторами клеток-мишеней и изменяющего режим их функционирования.

Таким образом, гормоны выступают в роли регуляторов активности клеток.

- К гормонам относятся продуцируемые эндокринными клетками БАВ.
- В широком смысле гормонами являются и некоторые другие БАВ: вырабатываемые иммунной системой, факторы роста, цитокины.
- Химическая структура гормонов различна. Основные их классы: олигопептиды (например, нейропептиды), полипептиды (например, инсулин), гликопротеины (например, ТТГ), стероиды (например, альдостерон и кортизол), производные тирозина (например, йодсодержащие гормоны щитовидной железы: трийодтиронин — T_3 и тироксин — T_4), производные ретиноевой кислоты, эйкозаноиды (например, Пг и простациклины).

Рецепторы гормонов и вторые посредники

Рецептор гормона — белковая молекула, расположенная на поверхности цитолеммы, в цитоплазме или в ядре, которая специфически взаимодействует с определённым гормоном и передает сигнал вторым посредникам.

Подробнее о рецепторах и гормонах см. раздел «Межклеточные информационные сигналы» в главе 4 «Патология клетки», а также в приложении «Справочник терминов».

Варианты воздействия гормонов на клетки-мишени

По расстоянию от клетки—продуцента гормона до клетки-мишени различают эндокринный, паракринный и аутокринный варианты регуляции.

- **Эндокринная**, или **дистантная,** регуляция. Секреция гормона происходит в жидкие среды организма. Клетки-мишени могут отстоять от эндокринной клетки сколь угодно далеко. Пример: секреторные клетки эндокринных желёз, гормоны из которых поступают в систему общего кровотока.
- **Паракринная** регуляция. Продуцент биологически активного вещества и клетка-мишень расположены рядом. Молекулы гормона достигают мишени путём диффузии в межклеточном веществе. Например, в париетальных клетках желёз желудка секрецию H^+ стимулируют гастрин и гистамин, а подавляют соматостатин и Пг, секретируемые рядом расположенными клетками.
- **Аутокринная** регуляция. При аутокринной регуляции клетка—продуцент гормона имеет рецепторы к этому же гормону (другими словами, клетка—продуцент гормона в то же время является его мишенью). Примеры: эндотелины, вырабатываемые клетками эндотелия и воздействующие на эти же эндотелиальные клетки; Т-лимфоциты, секретирующие интерлейкины, имеющие мишенями разные клетки, в том числе и Т-лимфоциты.

МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Функция эндокринной системы, как правило, тесно связана с нервной деятельностью. В связи с этим сложилось представление о нейроэндокринной регуляции. В общем виде речь идёт о сочетанной деятельности корковых и подкорковых структур, эндокринных клеток и их мишеней, осуществляющей регуляцию конкретных функций организма. В результате формируются саморегулирующиеся контуры.

Регуляторные контуры

Типичный пример регуляторного контура — половая функция женского организма. В этом иерархическом контуре можно выделить следующие звенья, или уровни: нейроны коры большого мозга, подкорковые структуры, нейроэндокринные клетки гипоталамуса, эндокриноциты передней доли гипофиза, эндокринные клетки половых органов и клетки—мишени половых гормонов.

- Сигналы каждого звена (уровня) оказывают регуляторное воздействие на следующее звено контура в направлении сверху вниз.
- Каждое звено контура направляет гуморальные или нервные сигналы к вышерасположенным уровням (чаще по принципу отрицательной обратной связи подавляя активность этих уровней).
- Кроме того, в структурах мозга формируются относительно автономные генераторы ритма.

Примером функционирования такого саморегулирующегося нейроэндокринного контура является регуляция овариально-менструального цикла.

Овариально-менструальный цикл

Овариально-менструальный цикл контролируют гипофизарные гонадотропины — фолликулостимулирующий (ФСГ, фоллитропин) и лютеинизирующий (ЛГ, лютропин). Эту эндокринную функцию передней доли гипофиза регулирует гипоталамический гонадолиберин — люлиберин. В свою очередь гормоны яичника (эстрогены, прогестерон, а также ингибин) вовлечены в регуляцию синтеза и секреции гонадотропинов гипофиза и люлиберина гипоталамуса. Таким образом, циклические изменения яичника и эндометрия — иерархическая (гипоталамус → гипофиз → яичники → матка) и саморегулирующаяся (яичники → гипоталамус и гипофиз) система, функционирующая в течение репродуктивного периода (от менархе до наступления климактерических изменений — менопаузы).

- **Гонадолиберин**. Секреция гонадолиберина имеет пульсирующий характер: пики усиленной секреции гормона продолжительностью несколько минут сменяются 1—3-часовыми интервалами относительно низкой секреторной активности. Частоту и амплитуду секреции гонадолиберина регулирует уровень эстрогенов и прогестерона.
- **Фолликулярная стадия цикла**. Резкое падение содержания эстрогенов и прогестерона в конце каждого цикла (вследствие инволюции менструального жёлтого тела) стимулирует нейросекреторные клетки гипоталамуса к выделению гонадолиберина с пиками усиленной секреции гормона продолжительностью несколько минут с интервалом 1 ч. В первую очередь гормон секретируется из пула, запасённого в гранулах, а затем — тотчас по окончании синтеза. Такой режим секреции гонадолиберина активирует гонадотрофные клетки аденогипофиза.
- **Лютеиновая стадия цикла**. Жёлтое тело активно продуцирует половые гормоны. На фоне высокого содержания эстрогенов и прогестерона интервал между пиками усиленной секреции гонадолиберина увеличивается до 2—3 ч, что недостаточно для стимуляции секреции гонадотропных гормонов.
- **Фоллитропин**
  - † **Секреция**. В фолликулярную стадию (в начале цикла) на фоне пониженного содержания в крови эстрогенов и прогестерона гонадолиберин стимулирует секреторную активность клеток, синтезирующих ФСГ. Эстрогены (с пиком за сутки до овуляции) и ингибин подавляют продукцию ФСГ.
  - † **Мишени** фоллитропина — фолликулярные клетки. ФСГ (действуя вместе с эстрадиолом) увеличивает плотность рецепторов фоллитропина в мембране клеток гранулёзы, тем самым усиливая своё действие на мишень.
  - † **Функция**. ФСГ стимулирует пролиферацию фолликулярных клеток и рост фолликула. Активирует в клетках ароматазу и усиливает секрецию эстрогенов. Инициирует встраивание рецепторов ЛГ в мембране фолликулярных клеток и секрецию ингибина в конце фолликулярной стадии.
- **Лютропин**

† **Секреция**. В конце фолликулярной стадии на фоне высокой концентрации эстрогенов блокируется продукция ФСГ и одновременно стимулируется секреция лютропина. Пик лютропина наблюдается за 12 ч до овуляции. Сигналом для снижения уровня ЛГ является начало секреции клетками гранулёзы прогестерона.

† **Мишени**. Рецепторы ЛГ имеют клетки *theca* фолликулов и клетки гранулёзы. После активации фоллитропином в клетках появляются рецепторы лютропина.

† **Функция**. Лютеинизация фолликулярных клеток и клеток внутренней теки. Стимуляция синтеза андрогенов в клетках *theca*. Индукция секреции прогестерона клетками гранулёзы. Активация протеолитических ферментов гранулёзы. На пике ЛГ завершается первое деление мейоза.

• **Эстрогены и прогестерон**

† **Секреция** эстрогенов клетками гранулёзы постепенно нарастает в фолликулярную стадию и достигает пика за 1 сут до овуляции. Продукция прогестерона начинается в клетках гранулёзы до овуляции; основной источник прогестерона — жёлтое тело. В лютеиновую стадию овариального цикла синтез эстрогенов и прогестерона значительно усиливается.

† **Мишени**. К половым гормонам чувствительны нейросекреторные клетки гипоталамуса, гонадотрофные клетки, фолликулярные клетки яичника, клетки слизистых оболочек матки, яйцевода, влагалища, альвеолярные клетки молочных желёз.

† **Функции**. Одновременное повышение содержания в крови прогестерона и эстрогенов увеличивает интервал между фазами усиленной секреции гонадолиберина до 2–3 ч, что блокирует продукцию гонадотропных гормонов, а следовательно, рост и созревание очередного фолликула. При резком снижении содержания в крови половых гормонов пики секреции гонадолиберина разделены одночасовым интервалом. На этом фоне в аденогипофизе активируется секреция ФСГ (начинается фолликулярная стадия цикла). Эстрогены контролируют пролиферативную фазу менструального цикла (восстановление функционального слоя эндометрия), а прогестерон — секреторную фазу (подготовку эндометрия к имплантации). Снижение содержания в крови эстрогенов и прогестерона сопровождается отторжением функционального слоя эндометрия и маточным кровотечением (менструальная фаза). Эстрогены и прогестерон в сочетании с пролактином, хорионическим соматомаммотропином у беременной стимулируют дифференцировку секреторных клеток молочной железы.

ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ И ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ ЭНДОКРИННЫХ РАССТРОЙСТВ

Различают центрогенный, первично-железистый и постжелезистый варианты инициальных звеньев патогенеза эндокринных расстройств.

- Центрогенное инициальное звено. Обусловлено нарушением механизмов нейрогуморальной регуляции желёз внутренней секреции со стороны нейронов коры большого мозга и/или гипоталамо-гипофизарной системы. Как правило, является следствием расстройств функций коры головного мозга, гипоталамуса, аденогипофиза, нейрогипофиза.

  Причины.

  † На уровне коры большого мозга.

  ‡ Дефекты развития и органические повреждения головного мозга (чаще в результате кровоизлияния, роста опухолей, образования гранулём, травм).

  ‡ Действие токсинов и инфекционных агентов (например, этанола, наркотиков, микробных эндо- и экзотоксинов).

  ‡ Нарушения ВНД (как правило, невротические состояния, затянувшиеся стресс-реакции, психозы).

  † На уровне гипоталамуса и гипофиза.

  ‡ Генные дефекты (мутации генов либеринов, статинов, адено- и нейрогипофизарных гормонов, а также ферментов синтеза этих БАВ).

  ‡ Прямое повреждение (например, при росте и/или распаде опухоли, кровоизлияниях, сотрясении, сдавлении).

  ‡ Воздействие токсичных веществ экзо- и/или эндогенного происхождения инфекционной либо неинфекционной природы (например, этанола, столбнячного токсина, нейротропных ЛС).

  Расстройства функций коры головного мозга и гипоталамо-гипофизарной системы приводят к нарушениям образования нейрогормонов гипоталамуса (либеринов, статинов, АДГ), а также тропных гормонов аденогипофиза. Эти нарушения в свою очередь вызывает расстройства функций желёз и клеток внутренней секреции, регулируемых тропными гормонами аденогипофиза.

- Первично-железистые расстройства. Вызваны расстройствами синтеза и/или инкреции гормонов эндокринными железами и отдельными эндокринными клетками (рис. 27-2).

Рис. 27-2. Типовые механизмы эндокринопатий: первично-железистые расстройства.

• Постжелезистые эндокринопатии. Обусловлены различными нарушениями транспорта гормона, его рецепции и пострецепторными событиями в клетке-мишени. Наиболее клинически значимые варианты постжелезистых эндокринопатий приведены на рис. 27-3.

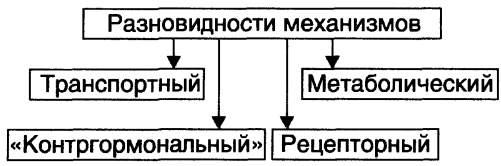


Рис. 27-3. Типовые механизмы эндокринопатий: постжелезистые расстройства.

† **Транспортный**. Заключается в чрезмерном снижении или повышении связывания гормонов с их транспортными белками. В результате уменьшается или возрастает уровень свободного, активного гормона (например, инсулина, кортизола, йодсодержащих гормонов щитовидной железы).

† **«Контргормональный»**. Этот механизм включает несколько вариантов, приводящих к снижению или устранению эффектов гормонов.

‡ Транспортные белки. Не связанные с ними гормоны быстро инактивируются в крови.

‡ АТ. Найдены, например, по отношению к инсулину, АКТГ, СТГ.

‡ Ферменты. Увеличение активности инсулиназы, глутатионредуктазы или глутатионтрансферазы приводит к разрушению инсулина, а моноаминоксидазы и/или катехол-о-метилрансферазы — адреналина.

‡ Изменение конформации молекул гормонов. Наблюдается в условиях выраженного ацидоза в клетках и интерстициальной жидкости или взаимодействия с гормонами токсинов, солей тяжёлых металлов, свободных радикалов.

‡ Гормоны-антагонисты. Избыток в крови катехоламинов, кортизола, глюкагона, СТГ, тиреоидных гормонов противодействует реализации эффектов инсулина.

† **Рецепторный** (реактивный). Связан с нарушением взаимодействия гормона с его рецептором. Выделяют несколько разновидностей этого механизма.

‡ Изменение числа рецепторов гормона (их увеличение или уменьшение), а также отклонение от нормального соотношения высоко- и низкоаффинных рецепторов.

‡ Образование противорецепторных АТ (например, к рецепторам инсулина или ТТГ).

‡ Блокада рецепторов негормональными лигандами, имеющими структуры, сходные с фрагментом молекулы гормона. Описана в отношении, например, рецепторов инсулина, инсулиноподобных факторов роста, тиреоидных гормонов.

‡ Перекрестный эффект гормона (например, СТГ может активировать рецепторы пролактина, в результате развивается галакторея).

† **Метаболический**. Этот механизм заключается в нарушениях метаболизма гормонов. Например:

‡ расстройства деградации в гепатоцитах инсулина и стероидных гормонов (при этом торможение катаболизма глюкокортикоидов приводит к подавлению синтеза АКТГ);

‡ чрезмерное дейодирование тироксина.

§ Дейодирование наружного кольца тироксина, частично происходящее в щитовидной железе, осуществляется преимущественно в печени и приводит к образованию гормонально более активного T_3.

§ Дейодирование внутреннего кольца тироксина происходит в щитовидной железе, преимущественно в печени и частично в почке, в результате образуется реверсивный (обратный) T_3 (3,3',5'-трийодтиронин, rT_3 [от англ. reverse]), имеющий незначительную физиологическую активность.

Таким образом, в основе большинства эндокринопатий находится дефицит конкретного гормона. Это определяет один из основных принципов лечения таких заболеваний — заместительную терапию.

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ

В состав гипоталамо-гипофизарной системы входят:

- **передняя доля гипофиза** (имеет эпителиальное происхождение, вместе с туберальной и промежуточной долями образует аденогипофиз, осуществляет синтез тропных гормонов и экспрессию гена проопиомеланокортина);
- **перикарионы нейросекреторных нейронов гипоталамуса** (синтезируют рилизинг-гормоны, антидиуретический гормон — АДГ, окситоцин, нейрофизины, орексины);
- **гипоталамо-гипофизарный тракт** (обеспечивают транспорт гормонов по аксонам нейросекреторных нейронов);
- **аксовазальные синапсы** (участвуют в секреции АДГ и окситоцина в капилляры задней доли гипофиза, а также рилизинг-гормонов в капилляры срединного возвышения);
- **портальная система кровотока (находится** между срединным возвышением и передней долей гипофиза).

Типовые формы патологии аденогипофиза

Критерии классификации типовых форм расстройств аденогипофиза представлены на рис. 27-4.

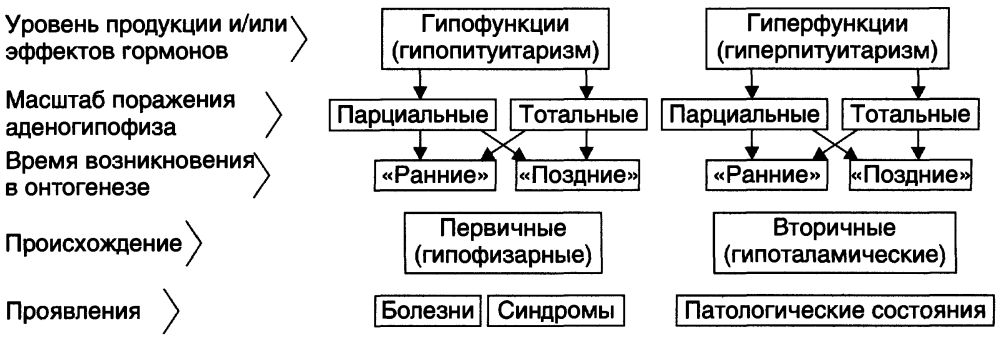


Рис. 27-4. Типовые формы гипофизарных эндокринопатий.

- По уровню продукции гормона (определяют по его содержанию в жидкостях организма) и/или по выраженности его эффектов различают гипофункциональные состояния (гипопитуитаризм) и гиперфункциональные состояния (гиперпитуитаризм).
- По масштабу поражения аденогипофиза и характеру расстройств в организме выделяют тотальный (нарушение продукции и/или эффектов действия всех гормонов аденогипофиза), парциальный (расстройство синтеза и/или эффектов одного гормона аденогипофиза) и субтотальный (расстройство синтеза и/или эффектов нескольких гормонов аденогипофиза) гипо- и гиперпитуитаризм.
- По времени возникновения эндокринопатии в онтогенезе: «ранние» (выявляются до завершения периода полового созревания) и «поздние» формы (развиваются после завершения периода полового созревания).
- По происхождению эндокринопатий: первичные (гипофизарные, т.е. вызванные прямым повреждением аденогипофиза) и вторичные (гипоталамические — нейрогенные, центрогенные — обусловлены нарушением церебропитуитарного звена механизма нейроэндокринной регуляции).
- По проявлениям (клиническим, биохимическим и др.). По этому критерию выделяют конкретные болезни, синдромы, патологические состояния (например, болезнь *Иценко—Кушинга*, синдром гипофизарного ожирения, гиперпролактинемия, гипофизарная кахексия — болезнь *Симмондса*).

ОТДЕЛЬНЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ АДЕНОГИПОФИЗА

Практически любая нозологическая форма патологии аденогипофиза может быть расценена как гипер- или гипопитуитарная.

Гипопитуитаризм

Гипопитуитаризм — недостаточность содержания и/или эффектов одного либо нескольких гормонов аденогипофиза.

• **Причины гипопитуитаризма**

Наиболее частые причины гипопитуитаризма приведены на рис. 27-5.

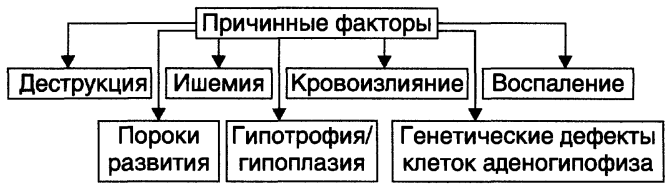


Рис. 27-5. Наиболее частые причины недостаточности аденогипофиза (гипопитуитаризма).

† Разрушение аденогипофиза (полное или частичное) новообразованиями (злокачественными, доброкачественными, метастазами других опухолей) или множественными кистами, при хирургических вмешательствах (например, при удалении аденомы или кисты гипофиза), вследствие облучения аденогипофиза (например, при радиотерапии рядом расположенных опухолей или новообразований самого аденогипофиза), в результате реакций иммунной аутоагрессии (например, лимфоцитарный аутоагрессивный гипофизит).

† Кровоизлияние в ткань гипофиза (например, у пациентов с артериальной гипертензией или в результате травмы).

† Ишемия гипофиза, приводящая к его некрозу (является одной из наиболее частых причин гипопитуитаризма).

† ВПР (аплазия гипофиза, энцефалоцеле основания мозга).

† Генетические дефекты. Приводят к нарушению образования СТГ или (чаще) также и гонадотропных гормонов и ТТГ.

† Воспалительные процессы (например, при туберкулёзе или сифилисе).

† Гипотрофия и/или гипоплазия аденогипофиза (синдром «пустого турецкого седла»).

• **Виды гипопитуитаризма**

Основные виды аденогипофизарной недостаточности представлены на рис. 27-6.

† Парциальный гипопитуитаризм. «Чистых» парциальных форм аденогипофизарной недостаточности не встречается. Как правило, у каждого пациента лишь доминируют признаки недостаточности одного из гормонов аденогипофиза.

‡ Гипофизарная карликовость (гипофизарный нанизм, микросомия, наносомия). Развивается при дефиците СТГ и/или соматолиберина (см. статьи «Гормоны роста» и «Соматолиберин» в приложении «Справочник терминов»).

‡ Гипофизарный гипогонадизм (гипофизарный евнухоидизм) развивается при дефектах ФСГ, лютропина и их рецепторов (см. статьи «Гормоны

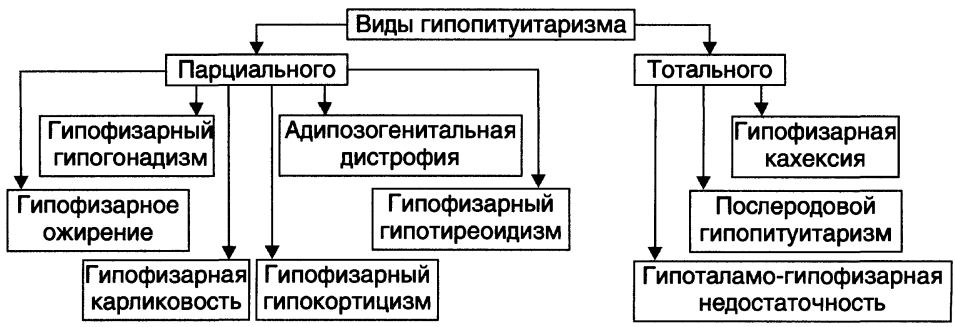


Рис. 27-6. Наиболее частые виды недостаточности аденогипофиза (гипопитуитаризма).

гонадотропные», «Гонадолиберин» и «Гипогонадизм» в приложении «Справочник терминов»).

‡ Гипофизарное (нейроэндокринное) ожирение (см. раздел «Ожирение» в главе 10 «Нарушения липидного обмена» и статью «Лептин» в приложении «Справочник терминов»).

‡ Нарушения половой дифференцировки (подробнее см. в статьях «Нарушения половой дифференцировки», «Гермафродитизм», «Недостаточность ферментов» приложения «Справочник терминов».

† Пангипопитуитаризм. Понятие «тотальный гипопитуитаризм (пангипопитуитаризм)» применяют при повреждении 75–90% паренхимы аденогипофиза. Примеры этой патологии: послеродовой гипопитуитаризм (синдром *Шеана*) и гипофизарная кахексия (болезнь *Симмондса*).

• **Проявления и механизмы гипопитуитаризма**

Гипопитуитарные синдромы клинически весьма вариабельны, зависят от масштаба и степени поражения гипофиза, основной патологии и многих других факторов. Однако всегда имеются три группы признаков: полигормональной недостаточности, нейросоматических расстройств и психических нарушений (рис. 27-7).

† Признаки полигормональной недостаточности. Являются результатом дефицита конкретных аденогипофизарных гормонов.

‡ СТГ.

§ Прогрессирующая потеря массы тела (в среднем 2–6 кг в месяц, в тяжёлых случаях — до 25–30 кг).

§ Изменения кожи и её производных (сухость, морщинистость кожи, ломкость волос и ногтей).

§ Дистрофические и дегенеративные изменения костной ткани (декальцификация, остеопороз, повышенная ломкость, выпадение зубов).

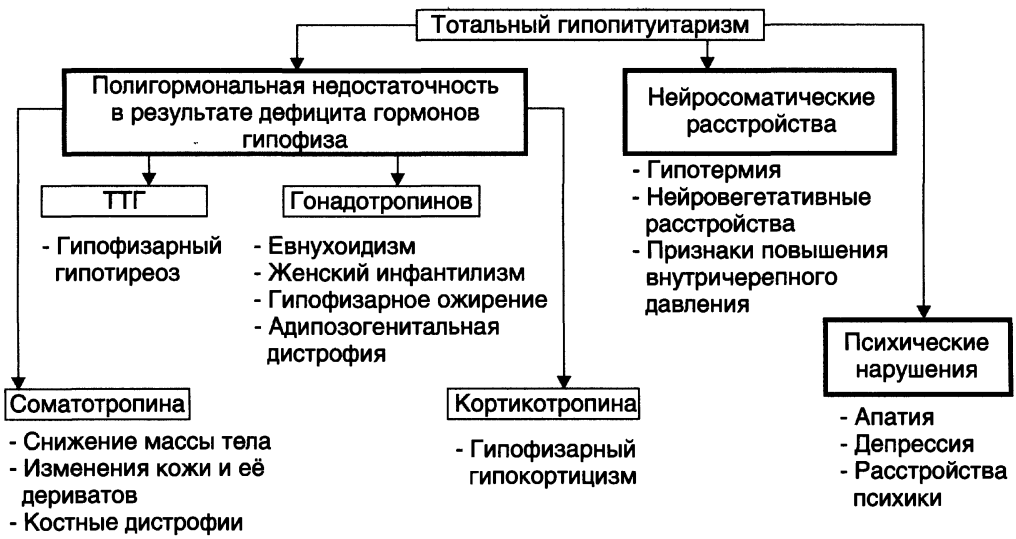


Рис. 27-7. Основные проявления тотального гипопитуитаризма.

‡ ТТГ. Развитие гипотиреоза (что проявляется вялостью, апатией, гиподинамией, снижением интеллекта и физической активности, дистрофическими изменениями в органах).

‡ Гонадотропины. Характеризуется признаками евнухоидизма и инфантилизма.

§ Атрофия внутренних и наружных половых органов.

§ Инволюция характерных половых признаков (у женщин — молочных желёз; у мужчин — яичек, предстательной железы, пениса; у тех и других — исчезновение характерного оволосения). Указанные расстройства потенцируются дефицитом андрогенных стероидов коры надпочечников.

§ Утрата полового чувства, снижение половой потенции.

§ Отсутствие лактации и восстановления менструации у женщин при развитии синдрома после родов. Послеродовая недостаточность или отсутствие лактации усиливается дефицитом пролактина.

‡ АКТГ. Развитие гипофизарного гипокортицизма, проявляющегося дефицитом глюко- и минералокортикоидов, а также андрогенных стероидов. Для гипокортицизма характерны общая слабость, мышечная гипотония, гиподинамия, снижение резистентности организма к возбудителям инфекций, артериальная гипотензия, гипогликемия на фоне относительного гиперинсулинизма, диспептические расстройства (отсутствие аппетита, тошнота и рвота, боли в животе в связи со спазмом ГМК кишечной трубки).

† Нейросоматические расстройства.

‡ Обусловленные поражением ядер гипоталамуса: гипотермия (редко — субфебрильное повышение температуры) и вегетативные расстройства (преходящие гипогликемия, полиурия, гипотензивные реакции, коллапсы, тетанические судороги и др.).

‡ Вызванные повышением внутричерепного давления (при внутричерепном росте новообразования или кровоизлиянии): ограничение полей зрения, снижение остроты зрения, головные боли.

† Психические нарушения. Наблюдаются при всех указанных выше разновидностях гипоталамо-гипофизарной недостаточности. Чаще всего они характеризуются апатией и безучастным отношением к происходящему вокруг, депрессией, снижением эмоционального уровня оценки событий, психическими расстройствами (например, галлюцинациями, параноидным психозом).

Гиперпитуитаризм

Гиперпитуитаризм — избыток содержания и/или эффектов одного либо нескольких гормонов аденогипофиза.

- Причины. В большинстве случаев гиперпитуитаризм является результатом аденомы передней доли гипофиза (реже злокачественных опухолей, патологии гипоталамуса, сопровождающейся гиперпродукцией либеринов и/или гипопродукцией статинов.
- Виды гиперпитуитаризма. Гиперпитуитаризм характеризуется, как правило, парциальной патологией (рис. 27-8).

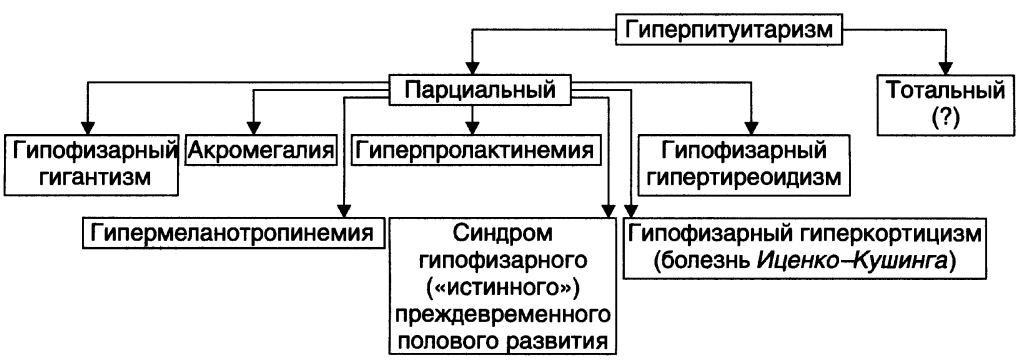


Рис. 27-8. Наиболее частые виды гиперпитуитаризма.

† **Гипофизарный гигантизм**. Макросомия — чрезмерное увеличение роста, размеров тела и внутренних органов — по времени возникновения в онтогенезе является ранней формой эндокринопатии.

‡ Инициальные звенья патогенеза: центрогенные (результат поражений нейронов коры и/или гипоталамуса, приводящих к гиперпродукции соматолиберина и СТГ и/или снижению выработки соматостатина), пер-

вично-железистые (гипофизарное; следствие повышенного синтеза СТГ ацидофильными клетками аденогипофиза), постжелезистые (среди них наиболее часто встречается рецепторный, обусловленный повышенной чувствительностью тканей и органов к СТГ).

‡ Проявления и их механизмы (рис. 27-9).

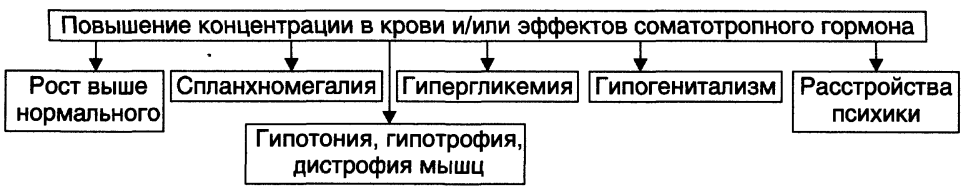


Рис. 27-9. Основные проявления гипофизарного гигантизма.

§ Увеличение роста, превышающее норму (обычно выше 200 см у мужчин и 190 см у женщин). Описаны случаи роста 190 см в 10 лет и 250 см в 18 лет. Механизмы: интенсивное эпифизарное и периостальное увеличение размера костей (главным образом линейного) под действием СТГ.

§ Несоответствие величины и массы внутренних органов размерам тела (чаще органы также увеличены — спланхномегалия, реже — относительно уменьшены в сравнении со значительно возросшим ростом). В связи с этим возможно развитие функциональной недостаточности отдельных органов (например, сердца и печени). Ведущий механизм развития: разная чувствительность клеток, органов и тканей к СТГ. В органах с высокой чувствительностью интенсивно гипертрофируется паренхима и фиброзная ткань.

§ Непропорциональное развитие мышц. При возникновении заболевания степень развития мышц обычно соответствует размерам тела. Затем начинает отставать. Развивается слабость мышц, их гипотония, нередко — гипотрофия. При физической нагрузке наступает быстрое утомление. Механизм: дегенеративные изменения миофибрилл, разрастание соединительной ткани.

§ Гипергликемия, нередко СД. Механизмы: прямое гипергликемизирующее действие СТГ и развитие относительного или абсолютного гипоинсулинизма на фоне повышенного уровня СТГ.

§ Гипогенитализм. Характеризуется недоразвитием внутренних и внешних половых органов, нередко бесплодием. Механизм: недостаточность синтеза и/или эффектов гонадотропинов.

§ Психические расстройства (эмоциональная неустойчивость, раздражительность, нарушение сна, снижение умственной работоспособности, психастения). Возможные механизмы: поражение нейронов коры и подкорковых центров, определяющих эмоциональное состояние индивида; длительная негативная стресс-реакция, вызванная у пациента фактом заболевания; гипертиреоз, который нередко сочетается с гигантизмом.

† **Акромегалия** (от гр. *akros* — крайний, отдалённый, *megas* — огромный) — диспропорциональное увеличение размера отдельных частей тела (чаще кистей рук, стоп, внутренних органов), сочетающееся с существенными нарушениями жизнедеятельности организма. По времени возникновения в онтогенезе — поздняя форма эндокринопатии. Она развивается после завершения окостенения эпифизарных хрящей. В основе механизмов развития большинства проявлений акромегалии лежит повышение уровня и/или эффектов СТГ.

‡ Инициальные звенья патогенеза. Те же, что и при гипофизарном гигантизме (см. выше).

‡ Проявления и их механизмы представлены на рис. 27-10.

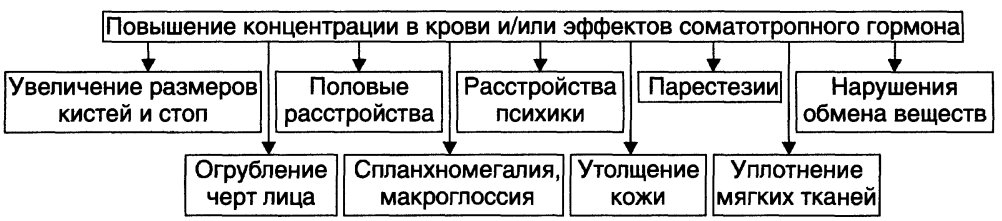


Рис. 27-10. Проявления акромегалии.

§ Увеличение размеров кистей и стоп за счёт периостального роста костей, стимулируемого СТГ.

§ Огрубление черт лица (увеличение нижней челюсти, носа, надбровных дуг, скул; формирование толстых кожных складок).

§ Увеличение размеров внутренних органов (сердца, лёгких, печени, почек, селезёнки). На раннем этапе болезни функция их адекватна, но постепенно развиваются признаки полиорганной недостаточности, сочетающиеся с гиперплазией элементов соединительной ткани.

§ Утолщение кожи, уплотнение мягких тканей в связи с разрастанием их соединительнотканных элементов.

§ Увеличение языка (макроглоссия) с отпечатками зубов на нём.

§ Расстройства обмена веществ.

- Углеводного. Характеризуются стойкой гипергликемией (более чем у 50% пациентов) и нередко — СД (примерно у 10% больных).
- Жирового. Проявляются повышением в крови уровня холестерина, лецитина, ВЖК, кетоновых тел, ЛП. Механизм: липолитическое, анаболическое, контринсулярное действие избытка СТГ.

§ Половые расстройства (снижение полового влечения, импотенция, у женщин — дисменорея и нередко галакторея). Механизмы: недостаточность синтеза и/или эффектов гонадотропинов, при галакторее — гиперсекреция пролактина.

§ Парестезии, особенно в области кистей и стоп (акропарестезии). Механизмы: сдавление нервных стволов, проходящих в костных каналах или углублениях, в связи с периостальным утолщением костей, гипертрофией и уплотнением мягких тканей.

† **Гиперпролактинемия** (см. в статьях «Пролактин» и «Гиперпролактинемия» приложения «Справочник терминов»).

† **Синдром гипофизарного преждевременного полового развития**. Характеризуется появлением отдельных или всех вторичных половых признаков, в некоторых случаях — наступлением половой зрелости (у девочек до 8-летнего, у мальчиков до 9-летнего возраста). Развивается вследствие преждевременной секреции гонадолиберинов или гиперсекреции гонадотропинов.

Типовые формы патологии нейрогипофиза

Патологии нейрогипофиза приводит к нарушениям водного баланса (см. главу 11 «Нарушения баланса воды») в результате АДГ-эндокринопатий (недостаточность или избыточность эффектов АДГ). К ним относятся центральные формы несахарного диабета (недостаточность эффектов АДГ) и синдром неадекватной секреции АДГ (избыточность эффектов АДГ).

НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Несахарный диабет (несахарное мочеизнурение) развивается в результате недостаточности эффектов АДГ. Характеристика разных форм заболевания (этиология, клинические проявления, лечение) приведена в статье «Диабет несахарный» приложения «Справочник терминов».

Патогенез. Инициальные звенья патогенеза представлены на рис. 27-11.

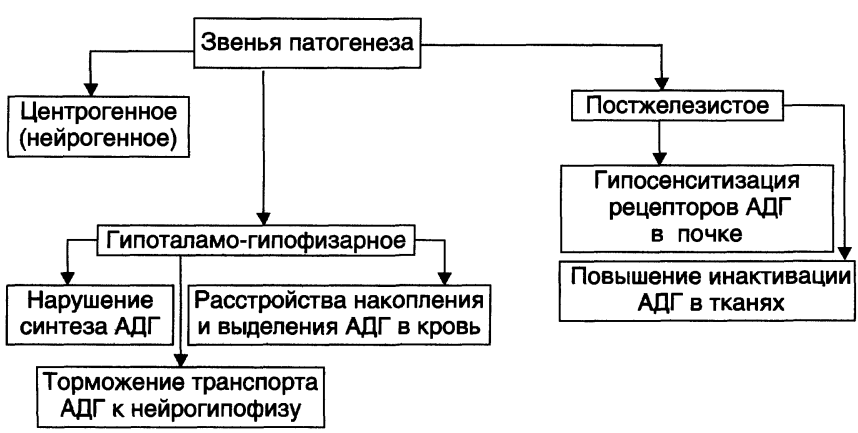


Рис. 27-11. Основные звенья патогенеза несахарного диабета.

Основные проявления несахарного диабета и их механизмы приведены на рис. 27-12.

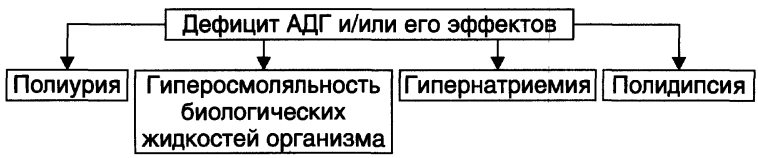


Рис. 27-12. Основные проявления несахарного диабета.

- Полиурия. Суточный диурез составляет обычно 3—15 л, иногда до 20—30 л. При этом моча имеет очень низкую осмоляльность. Механизм: недостаточность эффектов АДГ обусловливает снижение реабсорбции жидкости в дистальных отделах канальцев почек. Это приводит к выведению почками большого количества неконцентрированной мочи (относительная плотность всех порций равна обычно 1,000—1,005).
- Гиперосмоляльность плазмы крови (более 290 мосм/кг H_2O) внутриклеточной и других биологических жидкостей. Механизмы: повышенная фильтрация в клубочках почек жидкости при нормальной реабсорбции ионов, неорганических и органических соединений, гипогидратация клеток и тканей, гемоконцентрация, обусловленная полиурией.
- Гипернатриемия. Механизмы: активация выработки, высвобождения и эффектов альдостерона в условиях нарастающей значительной гипогидратации организма и развития гиповолемии. Это ведёт к увеличению реабсорбции Na^+ в почках и увеличению его содержания в плазме крови.
- Полидипсия — повышенное потребление жидкости, обусловленное патологически усиленной жаждой. Количество выпиваемой пациентами жидкости колеблется от 3 до 15, иногда 30 л в сутки. При отсутствии возможности восполнения утраты жидкости развивается угрожающая жизни гиперосмоляльная гипогидратация организма. Механизм: активация нейронов центра жажды гипоталамуса вследствие гиперосмоляльности плазмы крови и гипогидратации клеток организма. Известно, что дефицит уже 1—2% воды в организме формирует ощущение жажды, особенно при гиперосмоляльности крови.

СИНДРОМ НЕАДЕКВАТНОЙ СЕКРЕЦИИ АДГ

Синдром неадекватной секреции АДГ (СНАДГ) развивается вследствие избыточности эффектов АДГ и характеризуется олигурией и отёками. Характеристика синдрома приведена в статье «Синдром неадекватной секреции АДГ» (приложение «Справочник терминов»).

Патогенез. Ведущую роль в развитии СНАДГ играют два взаимосвязанных инициальных звена: центрогенное и первично-железистое.

- Центрогенное. Характеризуется нейрогенной корково-подкорковой стимуляцией образования АДГ в гипоталамусе и его транспорта в нейрогипофиз.

- Первично-железистое. В данном случае речь идет о двух вариантах патогенеза: избыточной продукции и нейросекреции АДГ нейронами гипоталамуса и эктопической секреции АДГ (например, мелкоклеточными карциномами лёгких).

Проявления СНАДГ и их механизмы представлены на рис. 27-13.

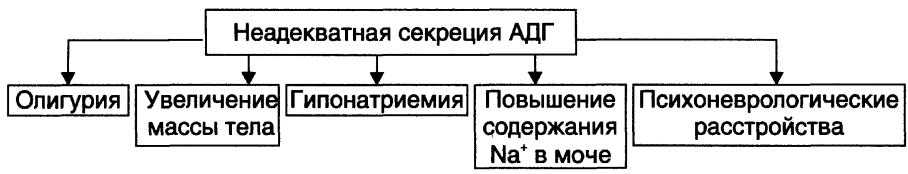


Рис. 27-13. Основные проявления синдрома неадекватной секреции АДГ.

- Олигурия. Механизм: значительная активация реабсорбции жидкости в дистальных отделах почечных канальцев под влиянием АДГ. АДГ взаимодействует с V_2–рецепторами эпителия дистальных отделов канальцев и собирательных трубочек почек. Это обусловливает образование цАМФ, встраивание водных каналов в цитолемму и торможение экскреции жидкости, что приводит к увеличению реабсорбции воды и снижению диуреза.
- Нарастание массы тела. Механизм: задержка жидкости в организме (гипергидратация). Вода накапливается в тканях и сосудистом русле, что и увеличивает массу тела. Важно, что отёки при этом не развиваются в связи с уменьшением $[Na^+]$ в интерстиции.
- Гипонатриемия. Считается кардинальным признаком синдрома. $[Na^+]$ снижается до 130–135 мэкв/л, а осмоляльность плазмы до 270 носмоль/кг.
- Повышение содержания натрия в моче (обычно более 20 мэкв/л). Механизм: гипергидратация организма, стимулирующая экскрецию Na^+ почками.
- Психоневрологические расстройства. Характеризуются апатией, вялостью, нарушением сознания, нередко судорогами. Механизм: набухание нейронов мозга, что характерно для состояния так называемого «водного отравления».

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Надпочечники — парные эндокринные железы — состоят из коркового вещества (мезодермального происхождения) и мозгового (нейроэктодермального генеза). Фактически это две железы: **кора** (на долю коры приходится около 80% массы железы) и **мозговая часть**. Кора надпочечников синтезирует кортикостероиды, хромаффинные клетки мозговой части — катехоловые амины. Каждый надпочечник в норме имеет массу около 4 г как у мужчин, так и у женщин. При остром стрессе или гиполипидемии масса надпочечников может существенно уменьшаться. Напротив, при длительном стрессе или некоторых хронических заболеваниях наблюдается гипертрофия и гиперплазия надпочечников с увеличением массы в 1,5–2 раза.

Кортикостероиды

В коре надпочечника синтезируются минералокортикоиды, глюкокортикоиды и дегидроэпиандростерон (рис. 27-14).

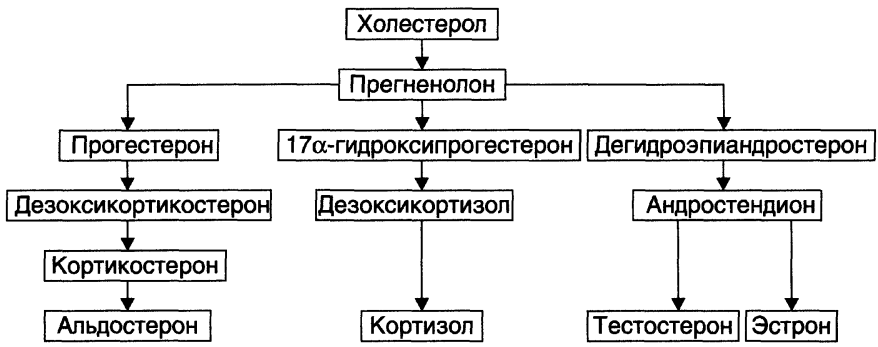


Рис. 27-14. Биосинтез стероидных гормонов в коре надпочечников.

- Минералокортикоиды. Альдостерон — основной минералокортикоид.
- Глюкокортикоиды. Основной глюкокортикоид — кортизол (на его долю приходится 80% всех глюкокортикоидов) Остальные 20% — кортизон, кортикостерон, 11-дезоксикортизол и 11-дезоксикортикостерон.
- Дегидроэпиандростерон. Дальнейшие превращения этого предшественника андрогенов происходят вне надпочечника.

Катехоловые амины

Катехоламины (преимущественно адреналин) синтезируют хромаффинные клетки.

- Хромаффинные клетки — основной клеточный элемент мозговой части надпочечников и параганглиев, расположенных по ходу крупных артериальных стволов (например, каротидное тело). Мелкие скопления и одиночные хромаффинные клетки находят также в сердце, почках, симпатических ганглиях.
- Адреналин и норадреналин выбрасываются в кровь из хромаффинных клеток при активации симпатической нервной системы.
- Катехоламины имеют широкий спектр эффектов (воздействие на гликогенолиз, липолиз, глюконеогенез, влияние на сердечно-сосудистую систему). Вазоконстрикция, параметры сокращения сердечной мышцы и другие эффекты катехоловых аминов реализуются через α- и β-адренергические рецепторы на поверхности клеток-мишеней (ГМК, секреторные клетки, кардиомиоциты). Недостаточность катехоламинов мозговой части надпочечников крайне редко приводит к развитию серьёзной патологии, но чрезмерная продукция адреналина (например, при феохромоцитоме) гарантирует развитие артериальной гипертензии.

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Типовые формы патологии надпочечников подразделяются на две большие группы: гиперфункциональные и гипофункциональные состояния (рис. 27-15).

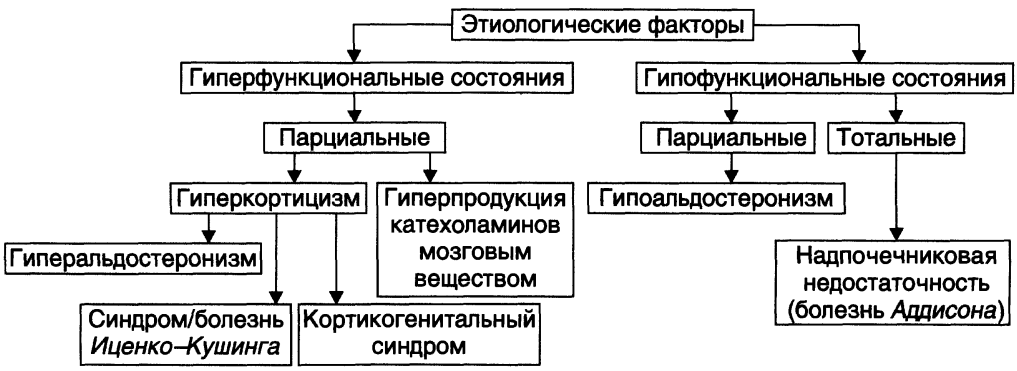


Рис. 27-15. Типовые формы патологии надпочечников.

Гиперфункциональные состояния

- Кора надпочечников. К гиперфункциональным состояниям коры надпочечников относятся синдромы гиперальдостеронизма, гиперкортизолизма и адреногенитальный синдром.
- Мозговая часть надпочечников. Гиперкатехоламинемия, как правило, наблюдается при опухоли из хромаффинных клеток — феохромоцитоме.

Гипофункциональные состояния

К гипофункциональным состояниям относится недостаточность коры надпочечников (например, болезнь *Аддисона* и гипоальдостеронизм).

ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Гиперальдостеронизм — общее название синдромов, возникающих вследствие гиперсекреции или нарушений обмена альдостерона и характеризующихся наличием отёков, асцита, гипокалиемии и реноваскулярной артериальной гипертензии.

Синдром гиперальдостеронизма может быть первичным или вторичным. В некоторых случаях развивается псевдогиперальдостеронизм.

Первичный гиперальдостеронизм

- Причины: альдостеронпродуцирующая аденома клубочковой зоны коры одного из надпочечников, первичная гиперплазия клубочковой зоны коры над-

почечников. При этих состояниях развивается синдром *Конна* (около 80% всех случаев первичного гиперальдостеронизма). Синдром *Конна* — расстройство, вызывающее чрезмерную секрецию альдостерона и характеризующееся головными болями, полиурией, слабостью, артериальной гипертензией, гипокалиемическим алкалозом, гиперволемией и пониженной активностью ренина.

- Проявления и механизмы гиперальдостеронизма (рис. 27-16).

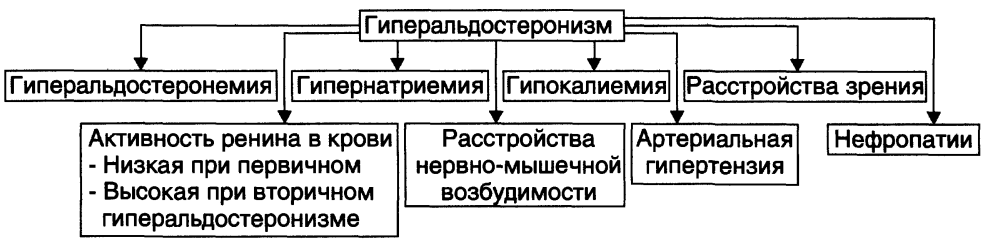


Рис. 27-16. Основные проявления гиперальдостеронизма.

† Высокий уровень альдостерона в крови в связи с его гиперпродукцией в клубочковой зоне коры надпочечников.

† Снижение содержания (активности) ренина и ангиотензина II в плазме крови. Является результатом подавления активности ренин-ангиотензиновой системы в условиях гиперальдостеронизма и гиперволемии, потенцирующей торможение синтеза и секреции ренина.

† Гипернатриемия и гипокалиемия вследствие активации реабсорбции Na^+ и стимуляции экскреции K^+ в канальцах почек в результате непосредственного влияния на них избытка альдостерона.

† Артериальная гипертензия. Развивается вследствие увеличение $[Na^+]$ в плазме крови (гиперосмия), что обусловливает цепь следующих явлений: активация осморецепторов и стимуляция секреции АДГ в задней доле гипофиза → повышение реабсорбции жидкости в дистальных отделах канальцев почек, пропорциональное гиперосмии → увеличение ОЦК в суженном сосудистом русле → увеличение сердечного выброса и повышение АД.

† Снижение остроты зрения (иногда слепота). Механизм: нарушение кровоснабжения сетчатки глаза в связи с изменениями в её микрососудах (утолщение стенки, микроаневризмы, повышенная извитость) и расстройствами микрогемоциркуляции (замедление тока крови, ишемия, стаз).

† Нарушения функции почек: гипостенурия (из-за низкого содержания Na^+ в моче), олигурия на начальном этапе болезни (в связи с повышенной реабсорбцией Na^+), полиурия и никтурия на последующих этапах заболевания, протеинурия. Указанные изменения являются результатом дистрофии эпителия почечных канальцев и гипосенситизации рецепторов эпителия канальцев почек к АДГ вследствие снижения уровня K^+ в клетках.

† Расстройства нервно-мышечной возбудимости: парестезии, мышечная слабость и гипотония, судороги, вялые (нейрогенные) параличи. Механизмы: гипернатриемия, увеличение уровня Na^+ в миоцитах и нервных клетках, гипокалиемия, дефицит K^+ в клетках, алкалоз. Указанные отклонения приводят к нарушениям электрогенеза и дистрофическим изменениям.

Вторичный гиперальдостеронизм

- Причины вторичного гиперальдостеронизма — состояния, вызывающие снижение ОЦК и/или АД. Это обусловливает активацию ренин-ангиотензиновой системы и вторично — гиперпродукцию альдостерона обоими надпочечниками. Наиболее часто к этому приводят сердечная недостаточность, нефроз (с гипоальбуминемией), сопровождающиеся ишемией почечной ткани гломерулонефрит, гидронефроз, нефросклероз, цирроз печени, полиурия.
- Последствия. Названные и другие состояния приводят к стимуляции синтеза ренина и избыточному образованию ангиотензина (в отличие от первичного гиперальдостеронизма!).
- Проявления вторичного гиперальдостеронизма и их механизмы: высокий уровень альдостерона в крови, повышенная активность ренина плазмы крови. Другие проявления аналогичны тем, которые наблюдаются при первичном альдостеронизме.

ГИПЕРКОРТИЗОЛИЗМ

Синдромы гиперкортизолизма (гиперкортицизма) возникают в результате существенного увеличения уровня глюкокортикоидов (в первую очередь — кортизола) в крови.

- Виды и причины гиперкортицизма.
  - † Синдром *Иценко—Кушинга*. Характеризуется высоким уровнем кортизола в крови при низком содержании в ней АКТГ. Обусловлен гиперпродукцией глюкокортикоидов в пучковой зоне коры надпочечников. Характеристика синдрома *Иценко—Кушинга* приводится в статье «Синдром *Иценко—Кушинга*» приложения «Справочник терминов».
  - † Болезнь *Иценко—Кушинга*. Характеризуется высоким содержанием в крови и АКТГ, и глюкокортикоидов (см. статью «Болезнь *Иценко—Кушинга*» приложения «Справочник терминов»).
  - † Синдромы эктопической (гетеротопной) гиперсекреции АКТГ (см. статьи «Синдром паранеопластический эндокринный» и «Аденоматоз семейный полиэндокринный» в приложении «Справочник терминов»).
  - † Ятрогенный синдром *Иценко—Кушинга*. Развивается при длительном введении в организм препаратов глюкокортикоидов с лечебной целью. При

этом, как правило, наблюдается гипотрофия коркового вещества обоих надпочечников.

• Основные проявления гиперкортицизма приведены на рис. 27-17.

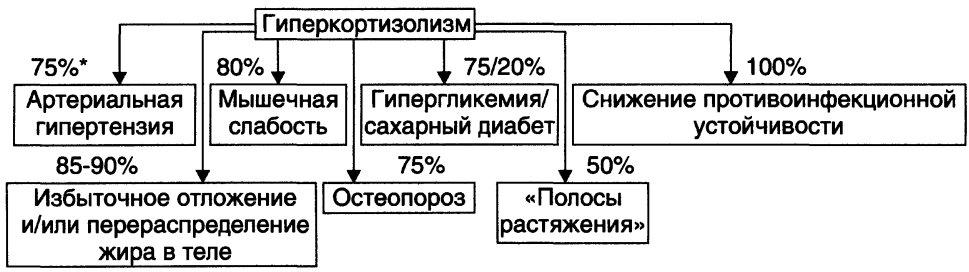


Рис. 27-17. Основные проявления гиперальдостеронизма. *Частота проявления (средняя арифметическая, в%).

† Артериальная гипертензия. Выявляется в среднем у 75% пациентов с гиперкортизолизмом. Причины: сосудистые и другие эффекты кортизола (включая задержку натрия), увеличение выработки альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечника и его уровня в крови (наблюдается при опухолях, гипертрофии и гиперплазии коры надпочечников с поражением клубочковой и пучковой его зон).

† Кушингоидная внешность. Наблюдается не менее чем у 85—90% пациентов. При избыточном образования жира происходит его перераспределение с накоплением в области шеи («бизоний горб»), живота и груди при уменьшении жира на конечностях. Лицо при этом приобретает округлую — лунообразную форму.

† Мышечная слабость, гиподинамия. Наблюдаются более чем у 80% пациентов.

‡ Причины: гипокалиемия, уменьшение внутриклеточного $[K^+]$ и увеличение внутриклеточного $[Na^+]$, снижение содержания глюкозы в мышечных волокнах (обусловлено контринсулярным эффектом избытка кортизола), дистрофические изменения скелетных мышц.

‡ Механизмы: нарушения электрогенеза, расстройства механизмов электромеханического сопряжения (ведут к нарушениям контрактильной функции).

† Остеопороз. Выявляется почти у 75% больных. Обусловлен повышенным метаболизмом кости и ингибирующим действием кортизола на синтез коллагена и всасывание кальция. Механизмы: увеличение катаболизма белков костной ткани, торможение протеосинтеза в костях, нарушения фиксации Ca^{2+} белковой матрицей кости.

† Гипергликемия и нередко — СД. Выявляются соответственно примерно у 75 и 20% пациентов с гиперкортизолизмом. Причина: контринсулярные эффекты избытка кортизола.

† Наличие красно-багровых или фиолетовых «полос растяжения» — стрий на коже (чаще на животе, плечах, бедрах, молочных железах). Наблюдается более чем у половины пациентов.

Механизмы.

‡ Активация катаболизма белков и угнетение протеосинтеза в коже. Это ведёт к дефициту в коже коллагена, эластина и других белков, формирующих структуры кожи.

‡ Просвечивание в области стрий микрососудов подкожной клетчатки. Багровый или фиолетовый цвет стрий обусловлен застоем венозной крови в микрососудах клетчатки.

† Снижение противоинфекционной устойчивости организма. У пациентов с гиперкортизолизмом часто развиваются инфП: пиелонефриты, циститы, гнойничковые поражения кожи, трахеобронхиты и др. Причина: иммунодепрессия, вызванная избытком глюкокортикоидов.

АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Адреногенитальный синдром — патологическое состояние, обусловленное дисфункцией коры надпочечников (чрезмерная секреция андрогенов) и проявляющееся признаками вирилизации.

Практически все случаи адреногенитального синдрома — врождённые (см. статью «Синдром адреногенитальный» в приложении «Справочник терминов»).

Синдром обусловлен недостаточностью одного из ферментов, необходимых для синтеза кортизола. Дефицит кортизола стимулирует выработку АКТГ, что приводит к гиперплазии коры надпочечников и избыточной продукции АКТГ-зависимых стероидов, синтез которых при данной недостаточности фермента не нарушен (в основном надпочечниковых андрогенов — дегидроэпиандростерона, андростендиона и тестостерона).

Виды

Виды адреногенитального синдрома представлены на рис. 27-18.

- Врождённый адреногенитальный синдром. Встречается в 95% случаев гиперплазии надпочечников.

† Клинические варианты.

‡ Вирильная форма — простая (неосложнённая) вирилизирующая форма.

‡ Сольтеряющая форма — вирилизм с гипотензивным синдромом.

‡ Гипертензивная форма — вирилизм с гипертензивным синдромом.

† Причины и механизмы (см. в статьях «Синдром адреногенитальный» и «Недостаточность ферментов» приложения «Справочник терминов»).

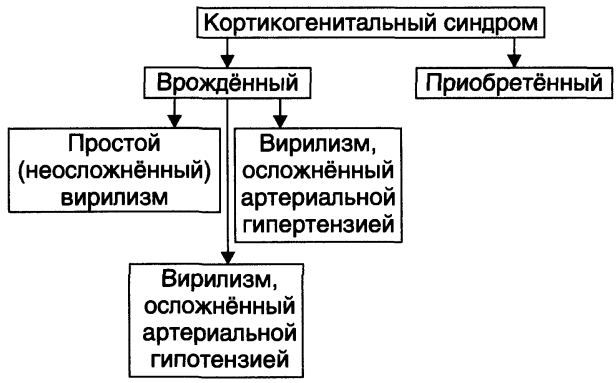


Рис. 27-18. Виды кортикогенитального синдрома.

- Приобретённый адреногенитальный синдром.

  † Причина: андростерома — доброкачественная или злокачественная опухоль, развившаяся из аденоцитов сетчатой зоны коры надпочечника. Такие опухоли синтезируют избыточное количество андрогенов. Андростерома может развиться в любом возрасте.

  † Проявления приобретённого адреногенитального синдрома могут отличаться от врождённых форм нормальным или незначительным повышением содержания в крови АКТГ.

Проявления

Проявления адреногенитального синдрома представлены на рис. 27-19.

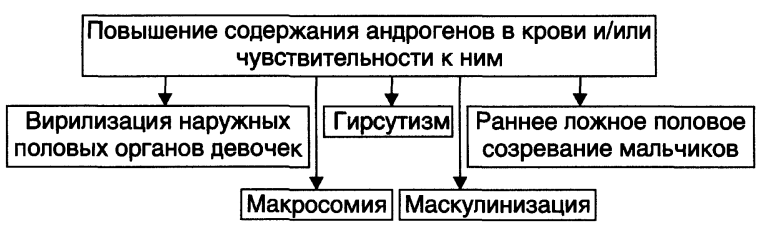


Рис. 27-19. *Основные проявления кортикогенитального синдрома.*

- Общие проявления.

  † Врождённая вирилизация наружных половых органов у девочек (пенисообразный клитор, мошонкообразные большие половые губы). Внутренние половые органы под влиянием андрогенов не меняются: матка и яичники развиваются, как правило, в соответствии с возрастной нормой. Этот признак обозначают также как женский псевдогермафродитизм, или вирилизм по гетеросексуальному типу. Причина: избыток в организме андрогенов, вызывающих маскулинизацию наружных гениталий.

† Макросомия (увеличенные масса тела и рост новорождённых). Наблюдается как у девочек, так и у мальчиков. В первые годы жизни больные дети растут быстрее, чем их сверстники. Однако в 12–14 лет эпифизарный рост трубчатых костей прекращается и такие дети остаются низкорослыми, непропорционального телосложения, с сильно развитой мускулатурой. Причина: анаболическое действие избытка андрогенов.

† Гирсутизм — рост волос на теле по мужскому типу — ранний признак вирилизма (он может появиться в возрасте 2–5 лет) в виде избыточного оволосения: на лице (усы, борода), лобке, в подмышечных впадинах, на груди, спине, конечностях. Причина: гиперпродукция андрогенов и реализация их эффектов.

† Маскулинизация — развитие мужских вторичных половых признаков у индивидов генетически женского пола. Это проявляется атрофией (гипотрофией) молочных желёз и матки, различными нарушениями менструального цикла или отсутствием менструаций, телосложением по мужскому типу, низким голосом, изменением поведения (по «мужскому типу»: появление властолюбия, стремления к лидерству, увлечение техникой, мужскими видами развлечений и т.п.). Причина: высокий уровень андрогенов в крови и их действие на ткани и клетки - мишени.

† Раннее ложное половое созревание мальчиков по изосексуальному типу. Проявляется преждевременным формированием вторичных половых признаков и наружных половых органов, сохранением темпа развития половых желёз, свойственного данному возрасту (отсутствие сперматогенеза) и изменением телосложения (низкий рост, сильно развитая мускулатура, короткие мускулистые ноги — феномен «ребёнок–Геркулес»).

- Проявления, свойственные сольтеряющей форме.

  Артериальная гипотензия — стойкое снижение АД ниже нормы. Нередко отмечаются коллапсы. Причины: гипонатриемия, гиперкалиемия, гиповолемия, гипогидратация организма вследствие дефицита альдостерона и его эффектов по регуляции водно-солевого обмена.

- Проявления, характерные для гипертензивной формы.

  Артериальная гипертензия — стойкое увеличение АД выше нормы. Причина: избыток в крови минералокортикоида 11-дезоксикортикостерона при недостаточности 11-гидроксилазы.

ГИПЕРКАТЕХОЛАМИНЕМИЯ

Гиперкатехоламинемия наблюдается при опухолях из хромаффинных клеток — феохромоцитомах, развивающихся как изолированно, так и при некоторых формах семейного полиэндокринного аденоматоза (см. статьи «Феохромоцитома» и «Аденоматоз семейный полиэндокринный» в приложении «Справочник терминов»).

Проявления гиперкатехоламинемии рассмотрены в разделе «Артериальная гипертензия при эндокринопатиях надпочечников» в главе 22 и представлены на рис. 27-20.

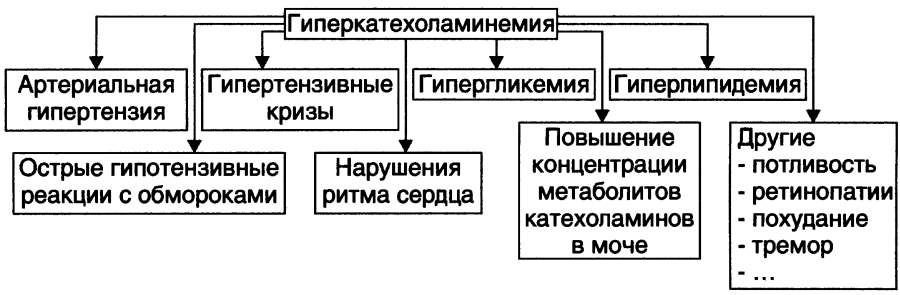


Рис. 27-20. Основные проявления гиперкатехоламинемии при феохромоцитоме.

НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Гипофункциональные состояния надпочечников обозначают как «надпочечниковая недостаточность».

Виды

Виды надпочечниковой недостаточности приведены на рис. 27-21.

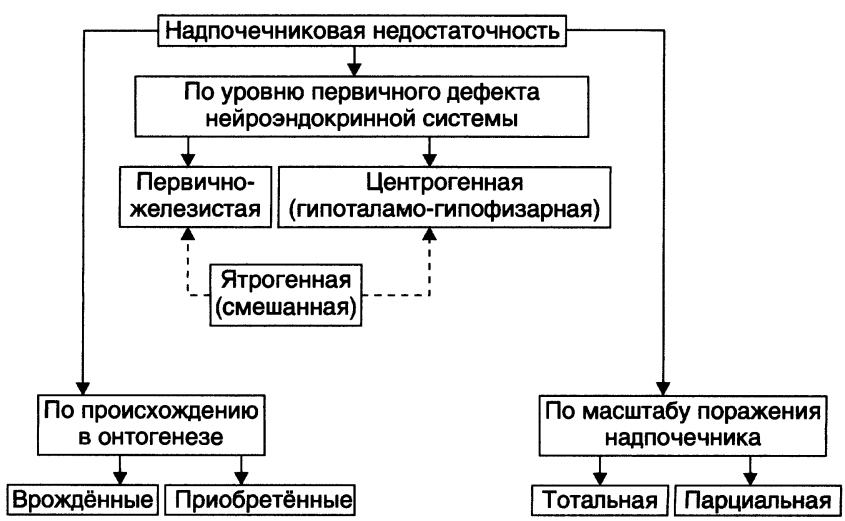


Рис. 27-21. Виды надпочечниковой недостаточности.

Среди множества состояний, сопровождающихся надпочечниковой недостаточностью, наибольшее клиническое значение имеют болезнь *Аддисона*, надпочечниковый криз, синдром *Уотерхауса—Фридерихсенна*, адренолейкодистро-

фия (сочетание лейкодистрофии и болезни *Аддисона*), аутоиммунный полигландулярный синдром и гипоальдостеронизм.

Болезнь *Аддисона*

Болезнь *Аддисона* — хроническая первичная недостаточность коры надпочечников, возникает при двустороннем поражении надпочечников, приводящем к их недостаточности, т.е. к уменьшению (или прекращению) секреции глюкокортикоидов и минералокортикоидов.

В 80% случаев причина заболевания — аутоагрессивный процесс, за ним по частоте следует туберкулёз. Как синдром хроническая недостаточность коры надпочечников присутствует при множестве наследуемых заболеваний. Характеристика заболевания приведена в статье «Болезнь *Аддисона*» в приложении «Справочник терминов».

Различают первичную, вторичную и ятрогенную формы болезни *Аддисона*.

- Первичная форма (железистая, надпочечниковая) болезни *Аддисона* обусловлена поражением надпочечников, сопровождающимся гибелью их клеток (преимущественно коркового вещества) и дефицитом кортикостероидов. Причины первичной формы болезни *Аддисона* изложены в статье «Болезнь *Аддисона*» (приложение «Справочник терминов») и приведены на рис. 27-22.

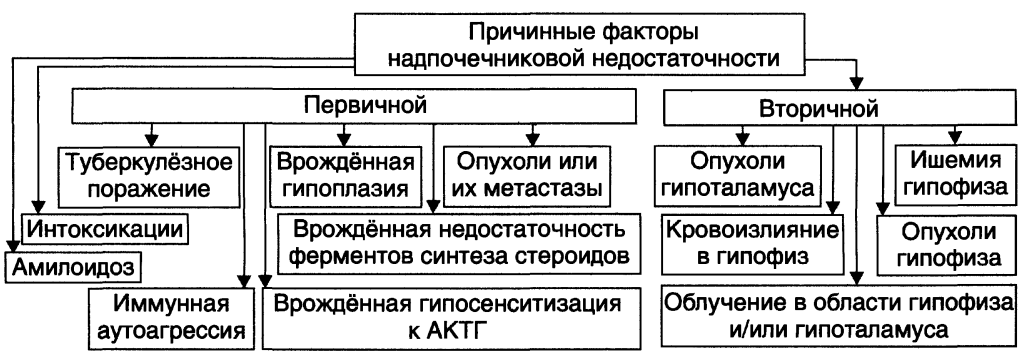


Рис. 27-22. Основные причины хронической тотальной недостаточности надпочечников.

- Вторичная форма (центрогенная, гипоталамо-гипофизарная) вызвана центрогенными расстройствами в системе нейроэндокринной регуляции — поражением гипоталамуса и/или гипофиза. Это сопровождается дефицитом кортиколиберина и/или АКТГ.
- Ятрогенная форма болезни *Аддисона* является следствием прекращения введения в организм кортикостероидов после длительного их применения с лечебной целью. Развивающееся при этом состояние обозначают как «синдром отмены кортикостероидов» или ятрогенная надпочечниковая недостаточность. Обусловлена продолжительным угнетением функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и атрофией коры надпочечников. Главным

провоцирующим фактором ятрогенной надпочечниковой недостаточности является стресс, особенно затянувшийся.

Проявления ятрогенной формы болезни *Аддисона* представлены на рис. 27-23.

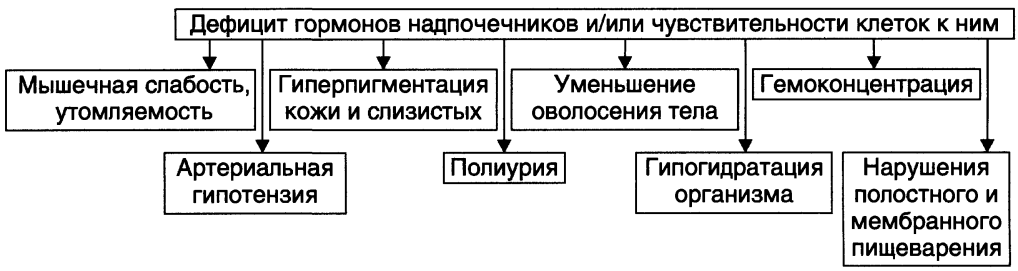


Рис. 27-23. Основные проявления хронической надпочечниковой недостаточности.

† Мышечная слабость, утомляемость.

Механизмы.

‡ Дисбаланс ионов в биологических жидкостях и мышцах: уменьшение $[Na^+]$, избыток K^+; нарушение транслокации Ca^{2+} через плазматическую мембрану, мембраны саркоплазматической сети и митохондрий в мышцах. Причина: недостаточность альдостерона.

‡ Гипогликемия, дефицит глюкозы в миоцитах, недостаточность их энергообеспечения. Причина: недостаточность глюкокортикоидов.

‡ Уменьшение массы миоцитов, дистрофические изменения в них. Причина: недостаточность анаболического эффекта надпочечниковых андрогенов.

† Артериальная гипотензия.

Механизмы развития артериальной гипотензии при надпочечниковой недостаточности рассмотрены в разделе «Эндокринные артериальные гипотензии» главы 22 и представлены на рис. 27-24.

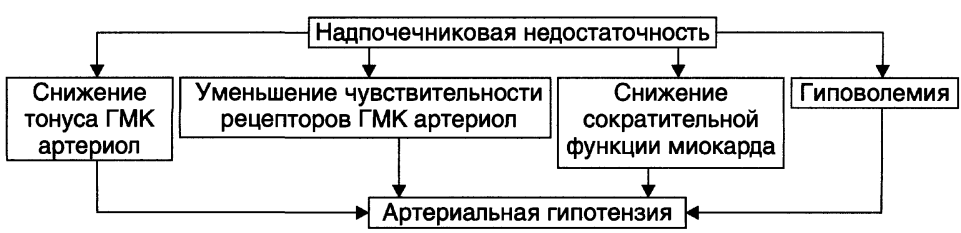


Рис. 27-24. Основные механизмы артериальной гипотензии при надпочечниковой недостаточности.

† Полиурия. Механизм: снижение реабсорбции жидкости в канальцах почек вследствие гипоальдостеронизма.

† Гипогидратация организма и гемоконцентрация. Причина этих проявлений — снижение объёма жидкости в сосудистом русле, приводящее к гиповолемии.

† Нарушение полостного и мембранного пищеварения, нередко приводящее к развитию синдрома мальабсорбции.

‡ Причины: недостаточность секреции желудочного и кишечного сока, обусловленная нарушениями кровоснабжения стенок желудка и кишечника, а также дефицитом кортикостероидов, и профузные поносы.

‡ Механизмы: экскреция избыточного количества Na^+ в просвет кишечника в связи с гипоальдостеронизмом, повышение осмоляльности кишечного содержимого, что вызывает транспорт жидкости в кишечник и так называемый осмотический понос. При этом теряется не только жидкость, но и питательные вещества, не всосавшиеся через стенку кишечника.

† Гипогликемия. Причина: дефицит глюкокортикоидов, приводящий к торможению глюконеогенеза.

† Гиперпигментация кожи и слизистых. Характерны для первичной надпочечниковой недостаточности, при которой гипофиз не поражён. Механизм: повышение (в условиях дефицита кортизола) секреции аденогипофизом как АКТГ, так и меланоцитостимулирующего гормона.

† Уменьшение оволосения тела, особенно в подмышечной области и на лобке. Причина: недостаточность надпочечниковых андрогенов.

Надпочечниковый криз

К острой недостаточности коры надпочечников относятся гипоадреналовый (надпочечниковый) криз и аддисонов криз — осложнение болезни *Аддисона*.

• Причины.

† Разрушение обоих надпочечников при травме (например, при автомобильной катастрофе, падении с большой высоты, попадании под завалы).

† Двустороннее кровоизлияние в мозговое вещество и ткань коры надпочечников (например, в родах, при передозировке гепарина, остро или молниеносно протекающем сепсисе). В последнем случае говорят о синдроме *Уотерхауса—Фридериксенна*.

† Удаление надпочечника, поражённого гормонпродуцирующей опухолью. Недостаточность развивается в результате гипо- или атрофии коркового вещества второго надпочечника.

• Проявления острой недостаточности коры надпочечников представлены на рис. 27-25.

† Острая гипотензия. Причины: острая недостаточность катехоламинов, дефицит минералокортикоидов и гиповолемия. Указанные факторы вызывают снижение сердечного выброса, тонуса сосудов и ОЦК.

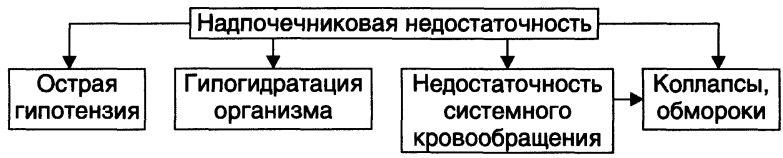


Рис. 27-25. Основные проявления надпочечниковой недостаточности.

† Гипогидратация организма. Причины: недостаток минералокортикоидов (обусловливает потерю организмом натрия и воды), рвота (особенно выражена при тяжёлых инфекциях и интоксикациях).

† Нарастающая недостаточность кровообращения (центрального, органотканевого, микрогемоциркуляции). Причины: острая сердечная недостаточность, снижение тонуса ГМК стенки артериальных сосудов, уменьшение ОЦК. Каждое из названных изменений само по себе и особенно в совокупности нередко приводит к коллапсу и обморокам. Острая тяжёлая недостаточность кровообращения является главной причиной смерти большинства пациентов с гипоадреналовым кризом.

Гипоальдостеронизм

Характеристика парциальной надпочечниковой недостаточности — гипоальдостеронизма — приведена в статье «Гипоальдостеронизм» в приложении «Справочник терминов».

Проявления гипоальдостеронизма представлены на рис. 27-26.

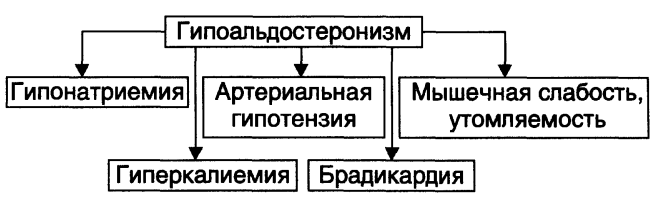


Рис. 27-26. Основные проявления гипоальдостеронизма.

Нарушения функций щитовидной железы

Щитовидная железа секретирует йодсодержащие гормоны (трийодтиронин — T_3 и тироксин — T_4) и пептидный гормон кальцитонин.

Кальцитонин

Кальцитонин (тиреокальцитонин) вырабатывают *светлые* клетки щитовидной железы. Функциональный антагонист кальцитонина — паратиреокрин (паратиреоидный гормон, ПТГ) синтезируется в главных клетках паращитовидных желёз. Эндокринные регуляторы обмена Ca^{2+} и фосфатов рассмотрены в раз-

деле «Нарушения функций паращитовидных желёз» главы 27, а также в статьях «Кальцитонин» и «Паратиреокрин» приложения «Справочник терминов».

Йодсодержащие гормоны

Йодсодержащие гормоны вырабатывают эпителиальные клетки стенки фолликулов. Фолликулярные клетки щитовидной железы и секретируемые ими гормоны относятся к системе «гипоталамус—гипофиз—щитовидная железа». Регуляторные взаимоотношения в этой системе представлены на рис. 27-27.

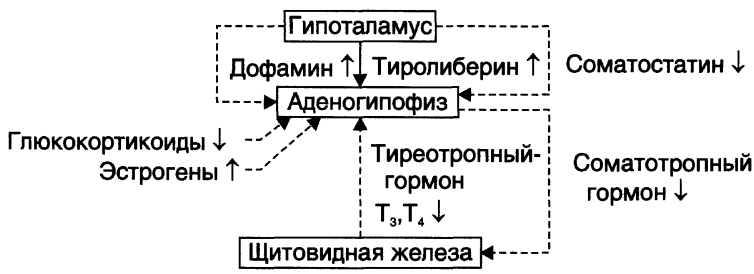


Рис. 27-27. Регуляция синтеза гормонов в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе. ↑ — стимулирующий эффект; ↓ — тормозящий эффект.

- Тиреоидный статус.

  † **Эутиреоидия** — отсутствие отклонений.

  † Заболевание щитовидной железы можно предположить при появлении симптомов недостаточности эндокринной функции (**гипотиреоз**), избыточных эффектов тиреоидных гормонов (**гипертиреоз**) либо при очаговом или диффузном увеличении щитовидной железы (**зоб**).

- Оценка тиреоидного статуса.

  Оценку тиреоидного статуса и функции щитовидной железы проводят по многим параметрам.

  † **Радиоиммунологический анализ**. Позволяет прямо измерять содержание T_3, T_4, ТТГ. При этом следует учитывать соотношение между свободными и связанными формами гормонов.

  † **Поглощение гормонов** смолами. Широко используемый непрямой метод определения связывающих гормоны белков.

  † **Индекс свободного тироксина**. Показатель уровня свободного T_4 с учётом содержания связывающих гормоны белков.

  † **Тест стимуляции ТТГ тиролиберином**. Позволяет определить секрецию в кровь тиротропина в ответ на внутривенное введение тиролиберина.

  † **Тесты по определению АТ к рецепторам ТТГ**. Выявляют гетерогенную группу Ig, связывающихся с рецепторами ТТГ эндокринных клеток щитовидной

железы и изменяющих её функциональную активность. Аутоантитела обнаружены и к другим белкам щитовидной железы (например, к тиропероксидазе). Имеются также наследуемые формы аутоиммунных заболеваний щитовидной железы.

† **Сканирование** щитовидной железы при помощи изотопов технеция (^{99m}Tc). Позволяет выявить области пониженного накопления радионуклида (*холодные* узлы), обнаружить эктопические очаги щитовидной железы или дефект паренхимы органа. ^{99m}Tc накапливается только в щитовидной железе, период полувыведения составляет всего 6 ч.

† **Исследование поглощения радиоактивного йода** при помощи йода-123 (^{123}I) и йода-131 (^{131}I).

† **Содержание йода в питьевой воде**. Проводится йодирование воды на водопроводных станциях или добавление йода к поваренной соли, предназначенной для продажи населению.

- Типовые формы патологии. Многочисленные заболевания щитовидной железы, характеризующиеся изменением уровня и/или эффектов йодсодержащих гормонов, отнесены к двум группам: гипертиреоидные состояния (гипертиреозы) и гипотиреоидные состояния (гипотиреозы).

Гипертиреозы

Гипертиреоидные состояния (гипертиреозы) характеризуются избытком эффектов йодсодержащих гормонов в организме.

- Нередко эти состояния называют также тиреотоксикозами.
- Термин «тиреотоксикоз» обычно применяют для обозначения сходных, но всё же иных состояний: резко выраженного гипертиреоза и гипертиреоза, вызванного избытком экзогенных тиреоидных гормонов (например, в результате неправильно рассчитанной дозы лечебных препаратов принятых или по ошибке).

ПРИЧИНЫ ГИПЕРТИРЕОЗОВ

Различные факторы вызывают повреждения на разных уровнях нейроэндокринной регуляции (гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система), синтеза, транспорта и реализации действия тиреоидных гормонов. В связи с этим выделены причины первичного, вторичного и третичного гипертиреоза.

Причины первичного гипертиреоза

Причинные факторы первичного гипертиреоза поражают самоё щитовидную железу или эктопическую тиреоидную ткань. Наиболее частые причины первичного гипертиреоза приведены на рис. 27-28.

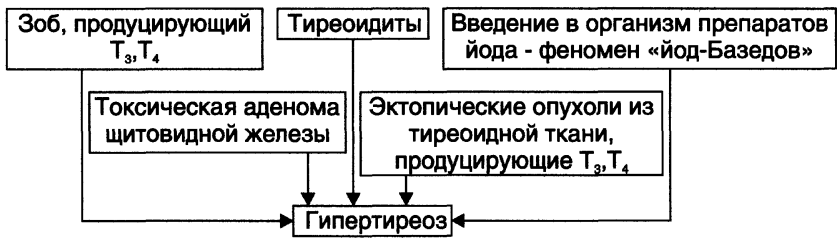


Рис. 27-28. Наиболее частые причины первичного гипертиреоза.

- Зоб (увеличение массы и размеров щитовидной железы).
  - † Диффузный токсический зоб (болезнь *Грейвса*) — наиболее частая причина гипертиреоза.
  - † Узловой токсический зоб (болезнь *Пламмера*) — гипертиреоз вследствие автономно функционирующей аденомы щитовидной железы (в том числе множественных аденом).
- Тиреоидит подострый (болезнь *Де Кервена*). Сопровождается разрушением фолликулов железы и поступлением тиреоидных гормонов в кровь.
- T_3- и T_4-секретирующие эктопические опухоли (тератомы яичника, метастазы фолликулярного рака щитовидной железы в различных органах).
- Тиреотоксикоз, вызванный йодом (феномен «йод-Базедов»).
- Причиной тиреотоксикоза нередко является передозировка тиреоидных гормонов. Обычно это либо следствие врачебной ошибки, либо результат приёма гормонов с целью похудания.

Причины вторичного гипертиреоза

Наиболее значимые причины вторичного гипертиреоза — ТТГ-секретирующая аденома гипофиза и селективная резистентность аденогипофиза к гормонам щитовидной железы (в крови существенно повышены уровни T_3 и T_4, но в силу низкой чувствительности и/или уменьшения числа рецепторов к T_3 и T_4 в тиреотрофах аденогипофиза не происходит адаптивного уменьшения синтеза ТТГ).

Причины третичного гипертиреоза

Причинные факторы третичного гипертиреоза воздействуют на нейроны гипоталамуса.

- Невротические состояния, сопровождающиеся избыточным образованием тиролиберина.
- Состояния, вызывающие длительную активацию норадренергических нейронов гипоталамуса. При этом происходит стимуляция синтеза T_3 и T_4 через нисходящие пути симпатической нервной системы.

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ГИПЕРТИРЕОЗА

Основные клинические формы гипертиреоза в виде диффузного и узлового токсического зоба рассмотрены в статьях «Гипертиреоз», «Подострый тиреоидит» и «Зоб» приложения «Справочник терминов».

ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПЕРТИРЕОЗОВ И ИХ МЕХАНИЗМЫ

Признаки гипертиреоидных состояний при разных клинических формах сходны, хотя каждое конкретное заболевание, сопровождающееся гиперпродукцией тиреоидных гормонов, имеет специфику. Кроме того, особенности проявлений в определённой мере зависят от тяжести и продолжительности заболевания, а также от преимущественно поражённой физиологической системы, органа или ткани.

Наиболее характерные проявления гипертиреозов приведены в статье «Гипертиреоз» (приложение «Справочник терминов») и рассмотрены ниже.

- Нервная система и ВНД (рис. 27-29).
- Сердечно-сосудистая система (рис. 27-30).

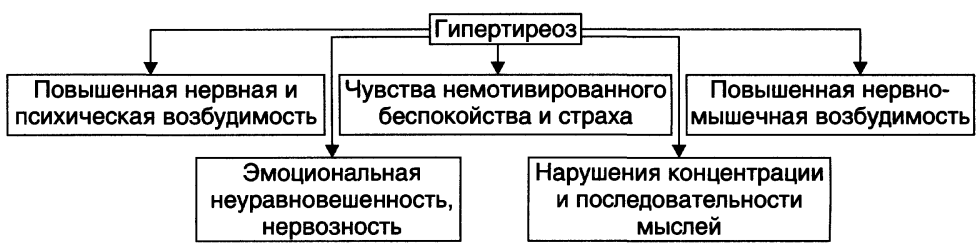


Рис. 27-29. Наиболее характерные признаки нарушения функции нервной системы и психической деятельности при гипертиреозе.

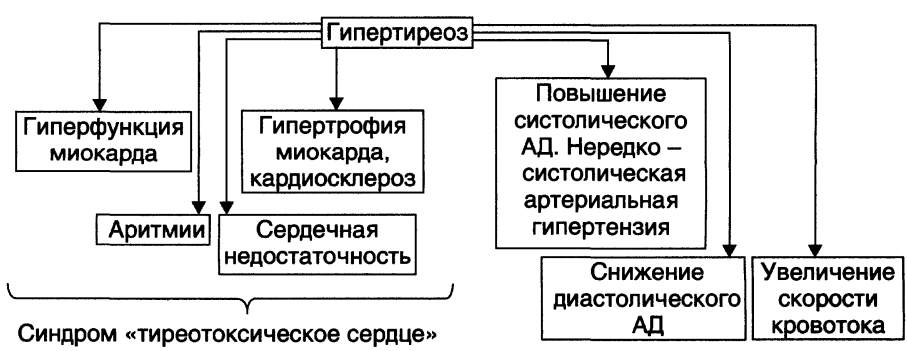


Рис. 27-30. Наиболее характерные признаки сердечно-сосудистых расстройств при гипертиреозе.

† Синдром «тиреотоксическое сердце».

‡ Нарушения ритма сердца (синусовая тахикардия более 130–150 ударов в минуту, мерцательная аритмия, трепетание предсердий).

‡ Гиперфункция и гипертрофия миокарда (при длительном течении тиреотоксикоза), нередко сочетающиеся с мелкоочаговым кардиосклерозом.

‡ Сердечная недостаточность. Особенностью является относительно высокий сердечный выброс вследствие тахикардии.

† Увеличение линейной и объёмной скорости кровотока.

† Повышение систолического АД (обусловлено высоким сердечным выбросом). Часто — систолическая артериальная гипертензия.

† Снижение диастолического АД. Вызвано компенсаторным расширением резистивных сосудов (в ответ на повышение сердечного выброса).

• Система пищеварения.

† Изменения аппетита.

‡ Повышение у многих молодых пациентов. Обусловлено активацией окислительных процессов, возрастанием основного обмена и теплопродукции.

‡ Снижение вплоть до анорексии. Нередко наблюдается у пожилых пациентов.

† Нарушение пищеварения в желудке и кишечнике: усиление перистальтики желудка и кишечника, частый стул, нарушение желчеобразования и желчевыделения.

Указанные изменения (наряду с другими физиологическими и метаболическими эффектами повышенного уровня тиреоидных гормонов) приводят к похуданию.

• Офтальмологическая симптоматика (рис. 27-31). Относится к числу патогномоничных для гипертиреоза. Однако может встречаться также у некоторых пациентов с гипотиреозом (например, при хроническом аутоиммунном тиреоидите *Хасимото*).

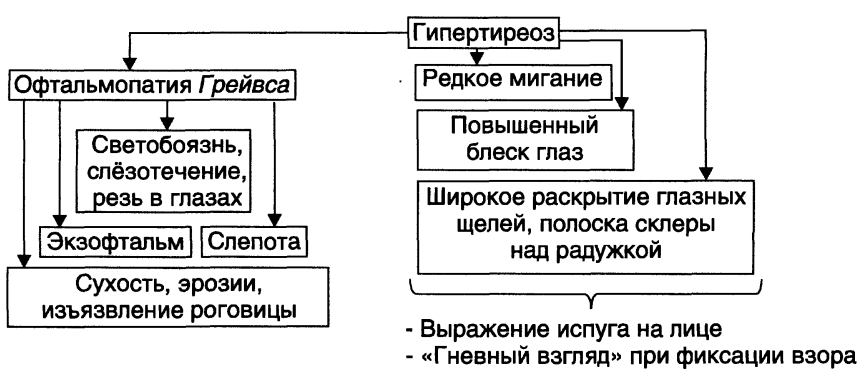


Рис. 27-31. Наиболее характерные «глазные симптомы» гипертиреоза.

† Офтальмопатия *Грейвса*. Выявляется более чем у 45% пациентов. В основе патогенеза офтальмопатии лежат реакции иммунной аутоагрессии.

Проявления.

‡ Экзофтальм — смещение глазного яблока вперёд. Причины: отёк ретроорбитальной клетчатки, лимфоцитарная инфильтрация тканей глазницы (среди лимфоцитов обнаруживаются множество $CD8^+$-клеток — Т-киллеры и $CD4^+$-клеток — Т-хелперы), мукоидный отёк, фиброз и дегенерация глазодвигательных мышц (эти изменения, помимо экзофтальма, вызывают диплопию — двоение предметов при взгляде на них, а также ограничение подвижности глазного яблока).

‡ Сухость, эрозии и изъязвления роговицы глаза. Причины: нарушение смыкания век в связи с их отёком и экзофтальмом и расстройства образования и оттока слёзной жидкости.

‡ Слезотечение, резь в глазах, светобоязнь. Являются результатом изменённой роговицы глаза и кератита, описанных выше.

‡ Слепота. Причины: сдавление зрительного нерва отёчной тканью, дистрофические изменения в зрительном нерве, кератит.

† Симптом *Дальримпля* (широкое раскрытие глазных щелей и появление полоски склеры между верхним веком и радужкой глаза).

† Симптом *Кохера—Грефе* (отставание верхнего века от движения глазного яблока при взгляде вниз).

† Симптом *Штельвага* (редкое мигание).

Описанные симптомы придают лицу характерное выражение испуга, а фиксация взора имитирует «гневный взгляд».

• Метаболизм (рис. 27-32).

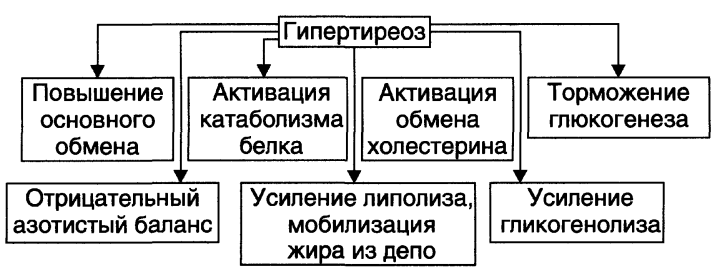


Рис. 27-32. Наиболее характерные признаки изменения обмена веществ при гипертиреозе.

† Повышение основного обмена и теплопродукции. Это сопровождается потливостью и плохой переносимостью тепла.

† Отрицательный азотистый баланс, увеличение уровня остаточного азота в крови и моче.

† Усиление катаболизма белков (в связи с активацией протеаз), сочетающееся с усилением глюконеогенеза с участием аминокислот.

† Повышенная мобилизация жира из депо, активация липолиза и последующего окисления его продуктов.

† Активация обмена холестерина (синтеза, утилизации тканями, транспорта в гепатоциты и выведения печенью).

† Усиление гликогенолиза и торможение глюкогенеза, сочетающееся с повышенной адсорбцией углеводов в кишечнике. В целом, это приводит к гипергликемии. Последняя потенцируется в связи с активацией симпатико-адреналовой системы.

• Опорно-двигательный аппарат.

† Тиреотоксическая миопатия. Характеризуется слабостью, гипотрофией мышц, дистрофическими изменениями в них. Это обусловливает трудности при длительной ходьбе, переносе тяжестей, подъёме по лестнице. Иногда развивается преходящий (через несколько часов или суток) «тиреотоксический мышечный паралич».

† Остеопороз — разрежение костной ткани. У пациентов с тиреотоксикозом резорбция костной ткани доминирует над её образованием. Это, как правило, сопровождается гиперкальциемией и кальциурией.

• Кожа и подкожная клетчатка.

† Кожа тёплая, влажная, особенно на ладонях. В существенной мере это связано с повышением основного обмена, теплопродукции и потливостью.

† Претибиальная микседема — одно- или двусторонний локальный слизистый отёк мягких тканей передней поверхности голеней. Характеризуется утолщением (отёк), гиперпигментацией кожи с контурированными волосяными фолликулами (вид апельсиновой кожуры).

• Тиреоидные гормоны и ТТГ.

† Общие и свободные фракции T_3 и T_4 повышены (за редким исключением, когда имеется патологически высокая чувствительность тканей к T_3 и T_4).

† ТТГ.

‡ Содержание значительно снижено при первичном гипертиреозе.

‡ Содержание повышено (в сочетании с высокой концентрацией T_3 и T_4) при вторичном (гипофизарном) и третичном (гипоталамическом) тиреотоксикозе.

† Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой.

‡ Повышено при усиленном образовании тиреоидных гормонов (т.е. при первичном, вторичном и третичном гипертиреозе).

‡ Снижено при введении избытка тиреоидных гормонов в организм и при их поступлении в кровь из распадающейся ткани железы (например, при тиреоидитах или опухоли).

- Тиреоспецифические Ig.

  В крови пациентов с болезнью *Грейвса* выявляются АТ к различным Аг щитовидной железы.

  † Тиреостимулирующие Ig — маркёры диффузного токсического зоба.

  † Ig к Аг тиреоцитов (к белкам микросом, йодидпероксидазе).

Тиреотоксический криз

Тиреотоксический криз — наиболее тяжёлое, чреватое смертью проявление (осложнение) тиреотоксикоза. Характеризуется прогрессирующим («взрывообразным») усугублением течения гипертиреоза.

- Наиболее частые причины: травмы и хирургические вмешательства (нередко даже удаление зуба), стрессовые ситуации, инфБ и/или интоксикации, физическое перенапряжение, роды.
- Главные звенья патогенеза.

  † Острое и значительное увеличение содержания в крови тиреоидных гормонов.

  † Нарастающая острая надпочечниковая недостаточность (как результат сопровождающей тиреотоксический криз стресс-реакции).

  † Избыточная активация симпатико-адреналовой системы. Приводит к гиперкатехоламинемии и реализации её цитотоксических эффектов.

- Проявления представлены на рис. 27-33.

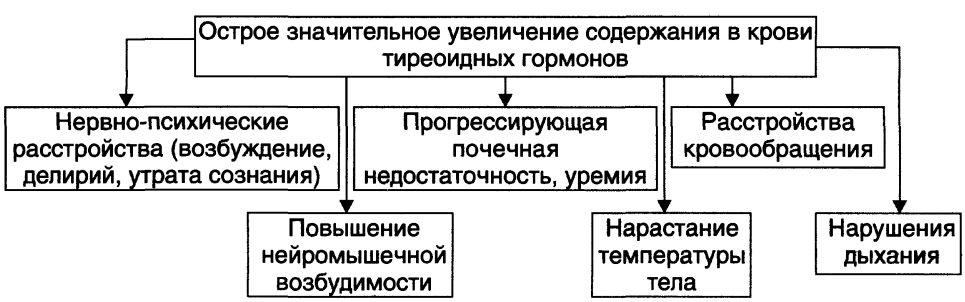


Рис. 27-33. Главные проявления тиреотоксического криза.

Исход тиреотоксического криза зависит от своевременности его диагностики и эффективности лечения. Летальность при нём достигает 60%.

Гипотиреозы

Гипотиреоз — состояние, обусловленное недостаточной секрецией тиреоидных гормонов щитовидной железой.

Клинически различают первичный и вторичный гипотиреоз.

- Первичный гипотиреоз (90% случаев гипотиреоза) развивается при поражении щитовидной железы и сопровождается повышением уровня ТТГ.
- Вторичный гипотиреоз развивается при поражении гипоталамо-гипофизарной системы с недостаточным выделением тиролиберина и ТТГ и последующим снижением функций щитовидной железы.

Частота гипотиреоза: до 10 случаев на 1000 в общей популяции (у новорождённых — 0,025%, у лиц старше 65 лет — 3%). Преобладающий возраст — старше 40 лет. Преобладающий пол — женский (7,5:1).

ПРИЧИНЫ ГИПОТИРЕОЗА

Различные причинные факторы могут вызывать развитие разных форм гипотиреоза, действуя либо на щитовидную железу (первичный гипотиреоз, железистый), либо на гипофиз (вторичный гипотиреоз, гипофизарный), либо на гипоталамические центры (третичный гипотиреоз, гипоталамический, центрогенный), либо на транспорт, метаболизм, рецепцию тиреоидных гормонов (постжелезистый гипотиреоз).

В клинической практике принято различать первичный и вторичный (гипоталамо-гипофизарный) гипотиреоз.

Первичный гипотиреоз

Основные причины первичного гипотиреоза рассмотрены в статье «Гипотиреоз» приложения «Справочник терминов». Среди них клинически важным является феномен *Вольфа—Чайкоффа*.

Феномен *Вольфа—Чайкоффа* — гипотиреоз, вызванный введением в организм препаратов йода (обычно в большой дозе). Наблюдается у пациентов с гипертиреозом (например, при тиреоидите *Хасимото*, диффузном токсическом зобе), а также у детей, матери которых во время беременности принимали препараты йода.

Механизм развития феномена *Вольфа—Чайкоффа* включает несколько взаимосвязанных звеньев (рис. 27-34).

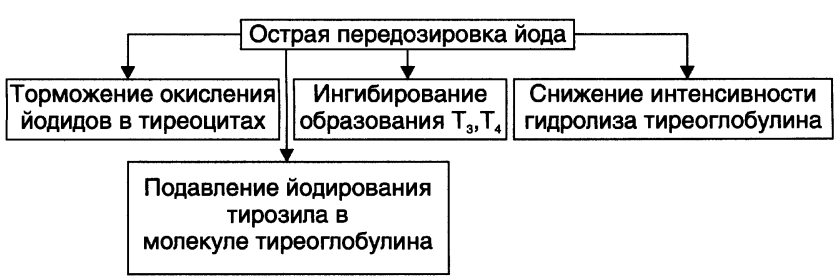


Рис. 27-34. Основные механизмы развития феномена *Вольфа–Чайкоффа* (гипотиреоз вследствие острой передозировки йода).

- Подавление окисления йодидов в их более реакционноспособную форму вследствие угнетения активности йодидпероксидазы.
- Торможение связывания йодида с тирозильными остатками в молекуле тиреоглобулина и как следствие — образование моно- и дийодтирозина.
- Ингибирование окислительной конденсации моно- и дийодтирозина в три- и тетрайодтиронин вследствие ингибирования активности йодидпероксидазы.
- Снижение интенсивности гидролиза тиреоглобулина в тироцитах в результате подавления кинетических свойств протеаз и пептидаз.

Вторичный и постжелезистый гипотиреоз

Причины гипофизарного, гипоталамического и постжелезистого гипотиреоза приведены на рис. 27-35.

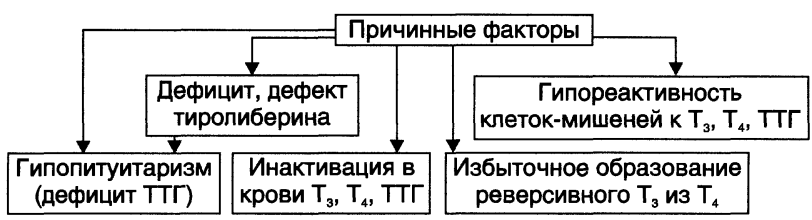


Рис. 27-35. Основные причины вторичного и постжелезистого гипотиреоза.

- Гипопитуитаризм различного происхождения (для развития гипотиреоза существенно уменьшение секреции ТТГ).
- Гипоталамический гипотиреоз. Основная причина: дефекты синтеза, транспорта или взаимодействия тиролиберина с его рецепторами.
- Постжелезистый гипотиреоз. Основные причины:
  - † Инактивация циркулирующих в крови T_3 и T_4, ТТГ (Ig, протеазами, чрезмерной связью с транспортными белками и др.).
  - † Низкая чувствительность тканей к тиреоидным гормонам (например, при уменьшении числа рецепторов к ним и/или их чувствительности к T_3 и T_4).
  - † Образование гормонально-неактивного rT_3 (реверсивный T_3).

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ГИПОТИРЕОЗА

Основные клинические формы гипотиреоза (например, хронический аутоиммунный тиреоидит — болезнь *Хасимото*, микседематозная кома) рассмотрены в статьях «Гипотиреоз», «Кома» и «Тиреоидит» приложения «Справочник терминов».

Хронический аутоиммунный тиреоидит (болезнь *Хасимото*) — наиболее частая клиническая форма гипотиреоза. К другими формам относят кретинизм, микседему, гипотиреоидную (микседематозную) кому и проявления гипотиреоза при аутоиммунном полигландулярном синдроме.

Кретинизм

Различают спорадический (врождённый) и эндемический кретинизм (эндемический зоб).

- Врождённая форма. Наиболее частые причины спорадического кретинизма изложены в разделе «Генетические аспекты» статьи «Гипотиреоз» и представлены на рис. 27-36.

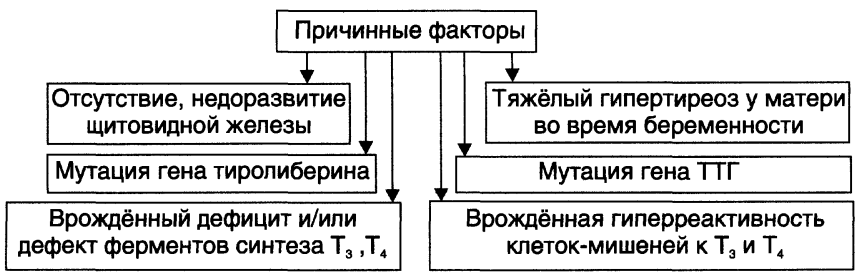


Рис. 27-36. Наиболее частые причины спорадического кретинизма.

- Эндемический зоб.

  † Наиболее частые причины.

  ‡ Дефицит йода в воде и пище. Наблюдается на определённых территориях. Наиболее часто — в горных (Альпы, Гималаи, Кавказ, Кордильеры, Карпаты, Тянь-Шань), а также в некоторых равнинных районах (Центральной Африки, Южной Америки, Восточной Европы).

  ‡ Избыток в среде обитания (воде, продуктах питания) веществ, тормозящих или блокирующих синтез тиреоидных гормонов. Эти вещества называют тиреостатическими. К ним относятся производные тиоурацила, тиомочевины, тиоцианаты, роданиты. Важно, что при попадании в организм тиреостатических веществ даже добавка йода в пищу не предотвращает развития гипотиреоза.

  ‡ Недостаток в организме ряда микроэлементов, необходимых для синтеза и реализации эффектов йодсодержащих тиреоидных гормонов. К наиболее важным из них относят кобальт, молибден, цинк и медь.

  † Наличие зоба является важным признаком эндемического кретинизма. Причина: избыточная продукция ТТГ (как результат дефицита T_3 и T_4). Однако эффект ТТГ на щитовидную железу в условиях дефицита йода проявляется лишь в стимуляции её роста (гиперплазия): железа увеличивается, а уровень T_3 и T_4 по-прежнему низок.

- Патогенез кретинизма. Инициальным и основным патогенетическим звеном обоих разновидностей кретинизма является дефицит T_3 и T_4.
- Проявления кретинизма и их механизмы. Они во многом сходны при спорадическом и эндемическом его вариантах. Однако имеются и существенные отличия.
  - † Для эндемического кретинизма обычно свойственны зоб, значительные колебания степени проявлений расстройств жизнедеятельности (включая и интеллект: от несколько пониженного IQ до кретинизма), глухота, сочетающаяся с немотой (оба расстройства имеют центрогенное происхождение, обусловленное нарушением развития нервной системы в условиях гипотиреоза).
  - † Общие проявления кретинизма (их выраженность зависит от возраста ребёнка, в котором диагностирован гипотиреоз, и своевременного начала его лечения).
    - ‡ Отставание физического развития как в период новорождённости, так и на последующих этапах жизни. Это характеризуется малым ростом (нередко — карликовым), грубыми чертами лица (что обусловлено отёчностью мягких тканей), большим языком (часто он не вмещается во рту), широким плоским («квадратным») носом с западанием его спинки, далеко расставленными друг от друга глазами (глазной гипертелоризм), большим животом (нередко с наличием пупочной грыжи), задержкой роста и смены зубов, длительным незаращением родничков черепа.
    - ‡ Нарушения психического развития (более или менее выраженное нарушение интеллекта, вплоть до идиотии, а у детей старшего возраста — плохая успеваемость в школе).

Микседема

Микседема — тяжёлая форма гипотиреоза, развивающаяся, как правило, у взрослых и подростков.

Характерным признаком микседемы является слизистый отёк кожи и подкожной клетчатки, при котором отсутствует ямка при надавливании.

- Инициальное звено патогенеза — недостаточность эффектов тиреоидных гормонов, чаще в результате первичного гипотиреоза (около 95% случаев).
- Проявления и их механизмы. Указанные ниже признаки характерны для всех разновидностей гипотиреоза. Однако их комбинация и выраженность у конкретных пациентов могут быть разными.
  - † Нервная система и ВНД (рис. 27-37).

Недостаточность эффектов тиреоидных гормонов тормозит дифференцировку нервных структур и ВНД, особенно у детей. В связи с этим развиваются:

- ‡ Гипотиреоидная энцефалопатия. Она характеризуется снижением интеллекта, психической активности, замедлением мышления и речи, затормо-

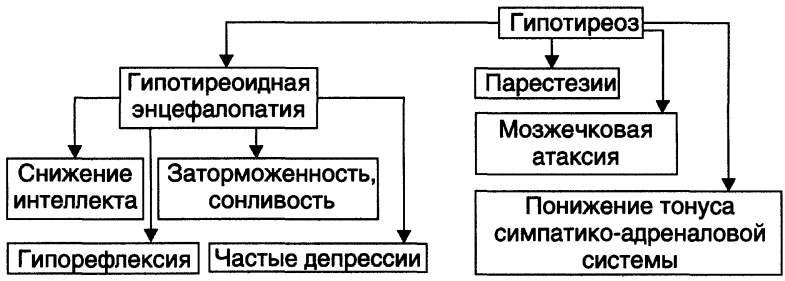


Рис. 27-37. Наиболее характерные признаки нарушения функций нервной системы и психической деятельности при гипотиреозе.

женностью, сонливостью, медлительностью, нарушениями памяти, частыми депрессивными состояниями и гипорефлексией (например, снижением выраженности сухожильных рефлексов).

‡ Парестезии.

‡ Мозжечковая атаксия.

‡ Понижение тонуса симпатико-адреналовой системы (обусловливает, помимо прочего, снижение моторики ЖКТ, запоры и уменьшение потоотделения).

† ССС (рис. 27-38).

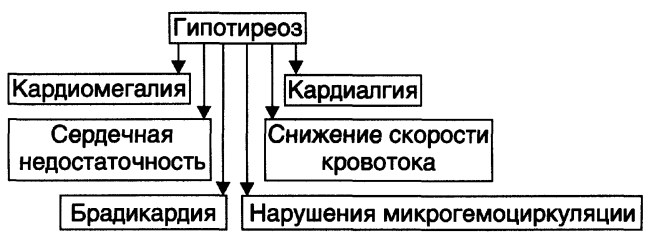


Рис. 27-38. Наиболее характерные признаки сердечно-сосудистых расстройств при гипотиреозе.

‡ Брадикардия, снижение сердечного выброса, сердечная недостаточность.

‡ Кардиомегалия за счёт дилатации полостей сердца в связи со снижением сократительной функции миокарда (вызвано дистрофическими изменениями в миокарде в связи с недостаточностью метаболических эффектов тиреоидных гормонов), скопления жидкости в полости перикарда (является результатом сердечной недостаточности).

‡ Боли в сердце (кардиалгии), обусловленные недостаточностью коронарного кровотока и нарушениями обмена веществ в миокарде.

‡ Снижение линейной и объёмной скорости кровотока.

‡ Нарушения микрогемоциркуляции в тканях. Вызваны в основном сердечной недостаточностью.

† ЖКТ.

‡ Снижение аппетита, нередко тошнота.

‡ Нарушение пищеварения вследствие гипоацидного гастрита, гипотонии и гипокинезии кишечника и жёлчных путей (приводят к расстройствам полостного и мембранного пищеварения, частым запорам, иногда формируется кишечная непроходимость).

† Почки и мочевыводящие пути.

‡ Снижение экскреторной функции, вызванное уменьшением объёма перфузии почек кровью и как следствие — фильтрационного давления, а также гипонатриемией.

‡ Инфицирование мочевыводящих путей. Обусловлено их мышечной гипотонией, гипокинезией и как следствие — замедлением оттока мочи. В этих условиях, как правило, развиваются инфекционные уретриты, циститы, воспаления мочеточников и лоханок почек.

† Метаболизм (рис. 27-39).

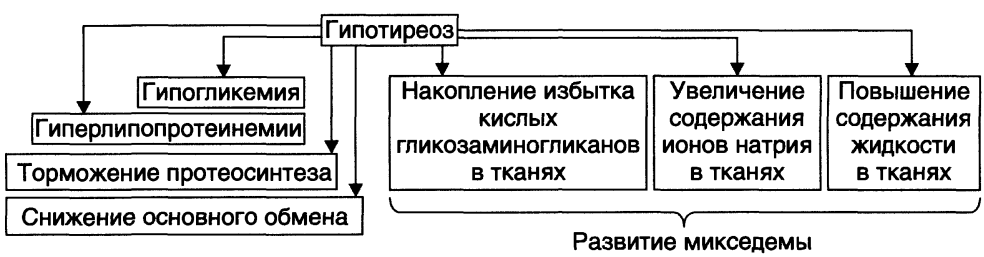


Рис. 27-39. Наиболее характерные признаки изменения обмена веществ при гипотиреозе.

‡ Снижение интенсивности окислительных процессов и основного обмена. Это сопровождается падением теплопродукции и гипотермией, что проявляется у пациентов зябкостью даже при нормальной температуре воздуха.

‡ Торможение процессов протеосинтеза, сочетающееся с активацией протеолиза.

‡ Развитие гиперлипопротеинемии с повышением содержания в крови холестерина и триглицеридов (что способствует прогрессированию атеросклероза). Указанные изменения обусловлены в значительной мере снижением активности ЛПЛазы.

‡ Гипогликемия вследствие снижения интенсивности всасывания глюкозы в кишечнике и нарушения мобилизации гликогена в гепатоцитах (вызвана подавлением активности фосфорилазы).

‡ Накопление избытка кислых гликозаминогликанов в коже, подкожной клетчатке, сердце, лёгких, почках, а также в жидкости серозных полостей.

‡ Увеличение содержания в клетках и интерстициальной жидкости Na^+.

‡ Повышение содержания жидкости в тканях. Три последних изменения лежат в основе развития особого отёка, характерного для гипотиреоза — микседемы.

† Кожа, её производные, подкожная клетчатка, слизистые оболочки, серозные полости.

‡ Развитие микседемы.

Причины.

§ Значительное повышение гидрофильности соединительной ткани вследствие увеличения содержания в ней глюкуроновой и хондроитинсерной кислот и накопления в клетках и межклеточной жидкости Na^+ (этому способствует снижение выработки предсердного натрийуретического фактора).

§ Задержка жидкости в организме в связи с повышением эффектов АДГ в условиях пониженного уровня T_3 и T_4.

§ Связывание большого количества жидкости тканевым коллоидом (содержащим избыток гликозаминогликанов и Na^+) с образованием муцина — слизеподобного соединения.

- Накопление муцина приводит к утолщению кожи и подкожной клетчатки. В связи с этим кожа не собирается в складки. Поверхность её сухая, шелушащаяся, холодная, бледная с желтоватым оттенком (вследствие накопления каротина, превращение которого в витамин А в печени замедлено).

- Образование избытка муцина в органах приводит к увеличению их размеров, нарушениям микроциркуляции крови в них и развитию дистрофических процессов.

‡ Одутловатость (отёчность) лица, огрубление его черт, гипомимичность (маскообразность), отёк периорбитальной клетчатки.

‡ Ломкость волос, лёгкое их выпадение, хрупкость ногтей. Обусловлены дистрофическими изменениями в коже, подкожной клетчатке, нарушением их кровоснабжения.

‡ Отёчность голосовых связок. Язык увеличен, на боковых поверхностях его видны отпечатки зубов. В результате появляется низкий, грубый голос; нечёткая, затруднённая речь.

‡ Асептический полисерозит. Проявляется накоплением избытка серозной жидкости в полостях перикарда, брюшной, грудной и др. Механизм: генерализованная реакция иммунной аутоагрессии по отношению к АТ серозных оболочек.

† Опорно-двигательный аппарат.

‡ Развитие миопатий. Они проявляются миалгиями, снижением мышечной силы, повышенной утомляемостью. Указанные изменения являются прямым следствием выпадения эффектов T_3 и T_4 в мышечной ткани.

‡ Поражения суставов. Они характеризуются болями в суставах (артралгиями), дегенеративно-деструктивными изменениями суставных поверхностей (артрозами).

† Рост организма. У детей выявляется задержка роста в результате дефицита T_3 и T_4, а также недостаточного содержания и/или эффектов СТГ.

† Содержание гормонов в крови.

‡ Общие и свободные фракции T_3 и T_4 снижены. Исключение составляет постжелезистый (рецепторный) вариант гипотиреоза. При нём уровень тиреоидных гормонов находится в пределах нормы, но чувствительность тканей к ним значительно понижена.

‡ Уровень ТТГ.

§ Повышен при первичном гипотиреозе.

§ Понижен при вторичном (гипофизарном и гипоталамическом) гипотиреозе.

§ Может быть нормальном или несколько повышенным при снижении чувствительности тироцитов к ТТГ.

‡ Проба с введением в организм экзогенного тиролиберина.

§ При первичном гипотиреозе положительна — секреторная реакция аденогипофиза на тиролиберин не нарушена.

§ При гипофизарном гипотиреозе отрицательна — отсутствует или существенно снижена.

§ При гипоталамическом гипотиреозе прирост концентрации ТТГ значительно растёт во времени и достигает максимума более чем через 60—80 мин (в норме — до 30 мин).

Гипотиреоидная кома

Гипотиреоидная (микседематозная) кома — крайне тяжёлое, нередко смертельное проявление гипотиреоза (летальность при ней достигает 75%). Является конечным этапом любой разновидности гипотиреоза при его неправильном или отсутствующем лечении.

- Провоцирующие факторы: переохлаждение (особенно при малой подвижности пациента), недостаточность кровообращения любого генеза, острые инфекции (например, грипп, пневмония, менингит), интоксикации (в том числе транквилизаторами, опиатами, барбитуратами, анестетиками), стрессовые ситуации, кровотечения (например, желудочно-кишечные, маточные, носовые), состояния, приводящие к гипогликемии и/или гипоксии (например, длительное голодание, дыхательная недостаточность, хронические анемии, сердечная недостаточность).
- Проявления и их механизмы представлены на рис. 27-40.

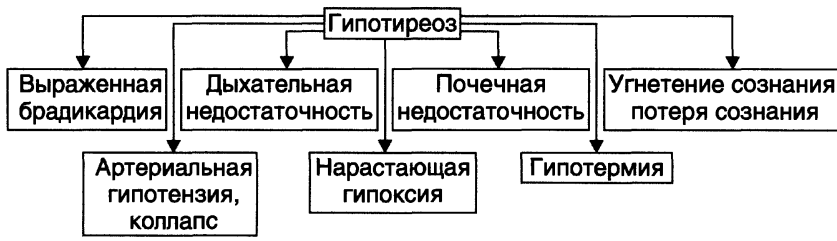


Рис. 27-40. Основные проявления гипотиреоидной комы.

† Значительная брадикардия. Обусловлена недостаточностью кардиостимулирующего действия T_3 и T_4 в условиях их низкой концентрации и снижением кардиотропных эффектов катехоламинов (что характерно для гипотиреоза вообще).

† Выраженная артериальная гипотензия, вплоть до коллапса.

† Дыхательная недостаточность. Вызвана:

‡ снижением альвеолярной вентиляции (в результате уменьшения возбудимости дыхательного центра, нарушения проходимости дыхательных путей из-за отёка их стенок);

‡ уменьшением лёгочного кровотока (в связи с недостаточностью кровообращения);

‡ затруднением диффузии газов через аэрогематическую мембрану вследствие отёка.

† Нарастающие гипоксия и ацидоз. Обусловлены:

‡ дыхательной недостаточностью, недостаточностью кровообращения;

‡ анемией (часто развивающейся при гипотиреозе в результате нарушения всасывания в ЖКТ витамина B_{12}, фолиевой кислоты, железа; развития аутоагрессивных иммунных реакций; расстройств кроветворения);

‡ нарушением аэробного обмена веществ;

‡ снижением функции почек по компенсации сдвигов КЩР.

† Почечная недостаточность. Является результатом нарушения кровообращения.

† Прогрессирующая гипотермия. Вызвана нарастающим снижением эффективности экзотермических реакций организма. В связи с этим гипотиреоидную кому нередко называют гипотермической.

† Угнетение сознания, вплоть до полной его потери.

Клиническая характеристика гипотиреоидной комы приведена в статье «Кома микседематозная» в приложении «Справочник терминов».

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЁЗ

Четыре небольшие паращитовидные железы расположены на задней поверхности и под капсулой щитовидной железы. Функция железы — синтез и секреция Ca^{2+}-регулирующего пептидного паратиреоидного гормона – паратиреокрина (ПТГ). ПТГ вместе с кальцитонином и катакальцином, а также витамином D регулирует обмен кальция и фосфатов.

Гомеостаз кальция и фосфора

Гомеостаз кальция и фосфора поддерживается адекватным поступлением в организм кальция, фосфора и витамина D, нормальной минерализацией скелета, основного резервуара фосфатов и кальция.

ОБМЕН КАЛЬЦИЯ

Кальций находится в сыворотке в трёх формах. Около 40% связано с белком, около 10% находится в комплексе с такими анионами, как цитрат и фосфат, а оставшаяся часть находится в несвязанной форме в виде ионов кальция (Ca^{2+}). Кальций сыворотки в ионизированной форме имеет наиболее важное клиническое значение. Уровень сывороточного кальция в норме достигает 10,5 мг% у мужчин и 10,2 мг% у женщин (см. также раздел «Биохимические показатели крови» в приложении «Лабораторные показатели»).

Гипокальциемия

Гипокальциемия — концентрация кальция сыворотки менее:

- 8,9 мг% (2,23 ммоль/л) — общего,
- 4,6 мг% (1,15 ммоль/л) — свободного.

Дефицит ПТГ — главный фактор гипокальциемии.

Гипокальциемия охарактеризована в разделе «Нарушения обмена кальция» (глава 12 «Нарушения ионного баланса») и в статье «Гипокальциемия» (приложение «Справочник терминов»).

Гиперкальциемия

Гиперкальциемия — концентрация кальция сыворотки более:

- 10,3 мг% (2,57 ммоль/л) — общего,
- 5,1 мг% (1,27 ммоль/л) — свободного.

Гиперкальциемия — результат нарушений, вызывающих повышенное всасывание кальция в ЖКТ или повышенную резорбцию кальция из костей.

Гиперсекреция ПТГ — основная причина гиперкальциемии.

Гиперкальциемия охарактеризована в разделе «Нарушения обмена кальция» (глава 12 «Нарушения ионного баланса») и в статье «Гиперкальциемия» (приложение «Справочник терминов»).

Эндокринные регуляторы

Сывороточную концентрацию Ca^{2+} и фосфатов регулируют ПТГ, антагонистичный ему по эффектам кальцитонин, гормональные формы витамина D, отчасти эстрогены.

- **ПТГ** увеличивает содержание кальция в сыворотке, усиливая его вымывание из костей и канальцевую реабсорбцию в почках. ПТГ также стимулирует образование кальцитриола.
- **Кальцитонин** подавляет резорбцию костей и усиливает экскрецию кальция в почках; его эффекты на сывороточный кальций противоположны эффекту ПТГ.
- **Кальцитриол** усиливает всасывание кальция и фосфатов в кишечнике. Образование кальцитриола стимулируют ПТГ и гипофосфатемия, подавляет — гиперфосфатемия.

Нарушения метаболизма витамина D, кальцитонина, ПТГ оказывают глубокое влияние на множество органов и систем, в том числе на костный скелет и почки.

ОБМЕН ФОСФАТОВ

Гомеостаз фосфата — равновесие между поступлением и выведением фосфата (*внешний* баланс), а также поддержание нормального распределения фосфата в организме (*внутренний* баланс).

Внешний баланс фосфата

Поступление фосфата в норме — 1200 мг/сут. Нормальный уровень экскреции фосфата — 1200 мг/сут (800 мг с мочой и 400 мг с калом). ЖКТ — пассивный компонент внешнего баланса фосфата, в то время как экскреция фосфата в почках тщательно контролируется.

В норме 90% фильтрующегося фосфата реабсорбируются в проксимальных канальцах, очень малая часть реабсорбируется дистальнее.

Основной регулятор реабсорбции фосфата в почках — ПТГ.

- Высокий уровень ПТГ *ингибирует* реабсорбцию фосфата.
- Низкий уровень ПТГ *стимулирует* реабсорбцию фосфата.
- На ПТГ-независимую регуляцию реабсорбции фосфата влияют содержание фосфата в пище, кальцитонин, тиреоидные гормоны и гормон роста.

Внутренний баланс фосфата

Уровни внутриклеточного фосфата — 200–300 мг%, внеклеточного — 3–4 мг%. Повышение содержания инсулина, дисбаланс ионов водорода и внутриклеточные метаболические нарушения изменяют распределение фосфата в организме.

- **Гипофосфатемия** может развиться в результате внепочечных или почечных потерь фосфата. Гипофосфатемия рассмотрена в разделе «Нарушения обмена фосфора» (глава 12 «Нарушения ионного баланса») и в статье «Гипофосфатемия» (приложение «Справочник терминов»).

  Эндокринные регуляторы.

  † **Адреналин** стимулирует потребление фосфата клетками, что может привести к гипофосфатемии.

  † **ПТГ**. Любое состояние, сочетающееся с повышенным уровнем ПТГ, может вызвать потерю фосфата почками.

- **Гиперфосфатемия** развивается при почечной недостаточности, синдромах лизиса клеток и гипопаратиреозе. Так как уровень ПТГ определяет реабсорбцию фосфата в почках, любое состояние, сочетающееся с недостаточностью паращитовидных желёз или с недостаточным ответом на ПТГ, может характеризоваться гиперфосфатемией. Гиперфосфатемия рассмотрена в разделе «Нарушения обмена фосфора» (глава 12 «Нарушения ионного баланса») и в статье «Гиперфосфатемия» (приложение «Справочник терминов»).

Типовые формы патологии паращитовидной железы

Различные заболевания, обусловленные изменением уровня и/или эффектов ПТГ, можно рассмотреть как гиперпаратиреоидные (гиперпаратиреозы) или гипопаратиреоидные (гипопаратиреозы) состояния.

ГИПЕРПАРАТИРЕОИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Гиперпаратиреозы характеризуются повышением содержания ПТГ в сыворотке крови и/или увеличением эффектов ПТГ.

Различают первичные (железистые), вторичные (гиперкальциемические) и третичные гиперпаратиреозы, а также псевдогиперпаратиреоз (рис. 27-41).

Рис. 27-41. Гиперпаратиреоидные состояния. Виды и их причины.

Первичный гиперпаратиреоз

Первичные гиперпаратиреозы — патология самих паращитовидных желёз. Причины: автономно функционирующая аденома (или несколько аденом, наблюдается в 75–80% случаев первичного гиперпаратиреоза), первичная гиперплазия желёз (10–15% пациентов с гиперпаратиреоидизмом), карцинома паращитовидной железы (менее 5% случаев).

Вторичный гиперпаратиреоз

Вторичный гиперпаратиреоз обусловлен длительной гипокальциемией, как правило, в сочетании с гиперфосфатемией и вторичным развитием гиперфункции и гиперплазии паращитовидных желёз.

Причины.

- Патология почек, приводящая к гипокальциемии (наиболее частая причина).
  - † Хроническая почечная недостаточность. Сопровождается снижением экскреции фосфатов и развитием гиперфосфатемии. Это приводит к снижению уровня Ca^{2+} в крови и стимуляции функции паращитовидных желёз.
  - † Тубулопатии и почечный рахит.
- Патология кишечника.
  - † Синдром мальабсорбции, сопровождающийся нарушением всасывания кальция в кишечнике.
  - † Стеаторея — повышенное выведение с калом жира, жирных кислот, их соединений, а также связанных с ними солей кальция.
- Патология костной ткани.
  - † Остеомаляция — размягчение костей и деформация их в связи с дефицитом в них солей кальция и фосфорной кислоты.

† Деформирующая остеодистрофия (болезнь *Педжета*). Характеризуется резорбцией костной ткани, дефицитом в ней кальция, деформацией костей.

• Гиповитаминоз D (см. статью «Рахит» в приложении «Справочник терминов»).

Третичный гиперпаратиреоз

Причина: длительно протекающий вторичный гиперпаратиреоз. Последний приводит к развитию аденомы (или аденом), приобретающей свойство автономного функционирования и гиперпродукции ПТГ. В этих условиях разрушается обратная связь между уровнем Ca^{2+} в крови и секрецией ПТГ.

Псевдогиперпаратиреоз

Псевдогиперпаратиреоз — гиперпродукция ПТГ эктопическими опухолями.

Наблюдается при семейном полиэндокринном аденоматозе и паранеопластических синдромах.

Проявления гиперпаратиреоза

Проявления гиперпаратиреоза рассмотрены в статье «Гиперкальциемия» и представлены на рис. 27-42.

• Изменения костной ткани.

† Остеопороз — генерализованное уменьшение объёма и плотности костной ткани, в том числе в результате потери солей кальция.

† Деформация костей. Является результатом остеопороза. Кости изогнуты и уплощены. В наибольшей мере деформируются бедренные и тазовые кости, грудина, рёбра, грудные и поясничные позвонки.

† Множественные переломы костей. Обычно переломы происходят в трубчатых костях, рёбрах, позвонках.

† Расшатывание и выпадение зубов. Является следствием остеопороза челюстей и образования в них кист.

• Изменения в почках.

Изменения в почках обусловлены гиперкальциемией и повышенным выведением кальция с мочой. Это сопровождается повреждением эпителия почечных канальцев, нарушением их экскреторной функции и проявляется полиурией, вторичной полидипсией, нефро- и уролитиазом.

† Полиурия — значительное увеличение суточного диуреза.

Причины.

‡ Повышенная экскреция кальция с мочой. Помимо стимуляции осмотического диуреза, избыток кальция повреждает эпителий почечных

Рис. 27-42. Основные проявления гиперпаратиреоза.

канальцев. Это потенцирует полиурию, уже независимую от экскреции Ca^{2+}.

† Нарушение реабсорбции воды в почках. Обусловлено дистрофическими и структурными изменениями в клетках канальцев почек.

† Снижение чувствительности канальцевого эпителия к АДГ. Является следствием повышенной концентрации в крови ПТГ.

† Вторичная полидипсия. Обусловлена потерей значительного количества жидкости с мочой и гиперосмией (в результате гиперкальциемии).

† Образование множественных камней в ткани почки и/или мочевыводящих путях (нефро- и уролитиаз соответственно). Встречается у 20–25% пациентов. Кроме того, соли кальция могут откладываться в паренхиме почек, приводя к нефрокальцинозу. Причины: гиперкальциемия и гиперкальциурия.

В целом, совокупность указанных изменений в почках нередко приводит к развитию прогрессирующей почечной недостаточности и уремии.

- Нервно-мышечные расстройства.

  † Мышечная слабость (миастения) и в связи с этим — быстрая физическая утомляемость.

  † Боли в отдельных группах мышц (миалгии), чаще в нижних конечностях. У пациентов развивается «утиная походка» («переваливание» с одной ноги на другую), плоскостопие.

  Оба изменения являются результатом гиперкальциемии и увеличения содержания Ca^{2+} во внеклеточной среде.

- Желудочно-кишечные расстройства.

  † Причины: расстройство кровоснабжения и трофики стенки ЖКТ в результате кальцификации стенок сосудов и расстройств микрогемоциркуляции и обмена веществ в стенках желудка и кишечника.

  † Проявления: язвенная болезнь (преимущественно двенадцатиперстной кишки), гастриты, энтероколиты (нередко с множественными эрозиями и язвами), нарушения аппетита, тошнота, рвота.

- Сердечно-сосудистые расстройства.

  † Признаки стеноза и/или недостаточности аортального и/или митрального клапанов. Причина: кальцификация створок клапанов и деформация их.

  † Артериальная гипертензия, обычно почечного генеза. Причины: активация системы «ренин—ангиотензин—альдостерон», включение реноприв-ного механизма в связи с нефрокальцинозом и нефросклерозом (приводят к уменьшению массы почечной ткани и образованию в ней вазодепрессорных Пг и кининов).

  † Сердечная недостаточность.

- Нарушения ВНД: быстрая психическая истощаемость (психастения), повышенная раздражительность, плаксивость; депрессивные состояния, сменяющиеся психическим возбуждением, нарушения сна, сонливость днём.

- Гиперпаратиреоидный гиперкальциемический криз — наиболее тяжёлое, чреватое смертью пациента проявление (осложнение) гиперпаратиреоза. Летальность достигает 50%.

  † Причины — состояния, прямо или опосредованно приводящие к повышению уровня Ca^{2+} в крови: переломы костей, обогащённая кальцием пища, гипогидратация, приём ощелачивающих, антацидных и содержащих кальций ЛС, инфекции и интоксикации.

  † Инициальные патогенетические факторы: острое значительное повышение Ca^{2+} крови до 3,5—5 ммоль/л (14—20 мг%) и выше, снижение содержания фосфатов, K^+, Mg^{2+} в сыворотке крови.

† Проявления.

‡ Острые желудочно-кишечные расстройства: тошнота, рвота, диарея, сильная жажда, острые боли в животе.

‡ Почечная недостаточность (а при её наличии — нарастание степени недостаточности) с развитием уремии и комы.

‡ Прогрессирующие нарушения психики (с развитием заторможенности и ступора либо с возбуждением, галлюцинациями и бредом).

‡ Недостаточность кровообращения, вплоть до коллапса.

ГИПОПАРАТИРЕОИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Гипопаратиреоидные состояния (гипопаратиреоз, гипопаратиреоидизм, недостаточность паращитовидных желёз) характеризуются снижением содержания в крови и/или выраженности эффектов ПТГ в организме.

Различают гипопаратиреоз железистый и внежелезистый (псевдогипопаратиреоз).

Гипопаратиреоз

Первичный (железистый) гипопаратиреоз обусловлен отсутствием, повреждением или удалением паращитовидных желёз (рис. 27-43).

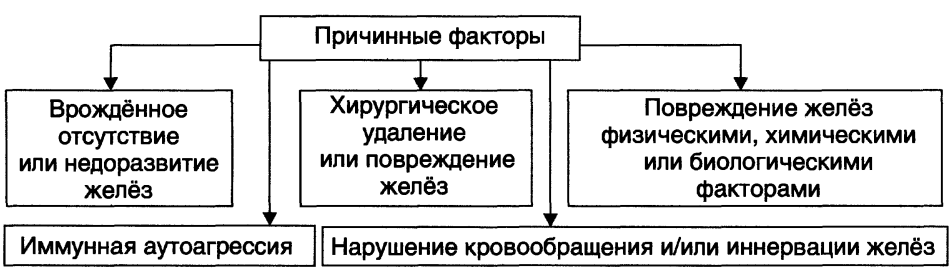


Рис. 27-43. Наиболее частые причины первичного железистого гипопаратиреоза.

Псевдогипопаратиреоз

Внежелезистый (периферический) гипопаратиреоз называют также псевдогипопаратиреозом. Псевдогипопаратиреоз (например, болезнь *Олбрайта*) — наследуемое заболевание, характеризующееся резистентностью органов-мишеней к ПТГ.

Проявления гипопаратиреоза

Проявления псевдогипопаратиреоза рассмотрены в статье «Гипокальциемия» и представлены на рис. 27-44.

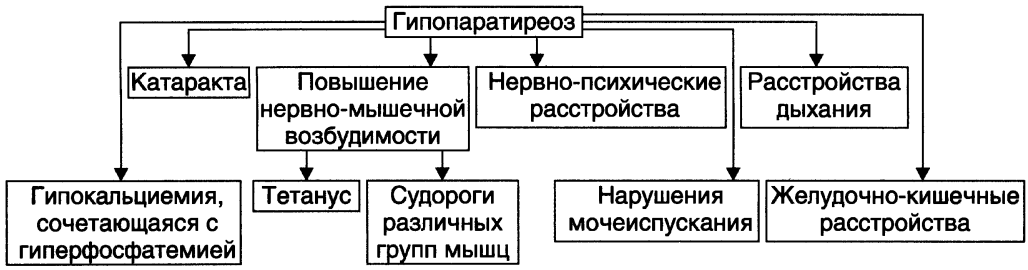


Рис. 27-44. Основные проявления гипопаратиреоза.

- Гипокальциемия.

  Гипокальциемия, как правило, сочетается с гиперфосфатемией.

  † Причины: нарушение абсорбции Ca^{2+} в кишечнике, торможение мобилизации Ca^{2+} из костей, уменьшение реабсорбции Ca^{2+} в канальцах почек, дефицит активной формы витамина D_3 — холекальциферола.

  † Последствия.

  ‡ Расстройство трансмембранного распределения и соотношения кальций/фосфат, натрий/калий между цитоплазмой и интерстицием.

  ‡ Уменьшение содержания Mg^{2+} в межклеточной жидкости и крови (гипомагниемия). Это потенцирует транспорт Na^+ в клетки и выход из них K^+.

  ‡ Нарушения электрогенеза возбудимых структур.

  ‡ Генерализованное повышение возбудимости нервных и мышечных клеток, формирование состояния «судорожной готовности», развитие тетануса и судорог.

- Повышение нервно-мышечной возбудимости, тетанус и судороги.

  † Тетанус — состояние длительного сокращения, максимального напряжения мышц, обычно — симметричных групп (сгибателей конечностей) в тяжёлых случаях — мышц лица. Возникает в связи с высокой частотой импульсов возбуждения, поступающих к мышце по нервным волокнам. В этих условиях расслабления мышечных волокон нет. Наблюдается примерно у 90% больных.

  † Судороги — непроизвольное сокращение групп мышц, сменяющееся их расслаблением (клонические судороги), либо продолжающееся в течение длительного времени (тонические судороги). Сопровождаются сильной болью и наблюдаются более чем у 50% пациентов. Судороги определённых групп мышц приводят к характерным последствиям.

  ‡ Лицевая мускулатура. Возникает сардоническая гримаса.

  ‡ Мышцы спины. Развивается опистотонус.

  ‡ Дыхательные мышцы и диафрагма. Возможны нарушения дыхания и дыхательная гипоксия.

‡ Мышцы гортани и бронхов. Ларингоспазм и бронхоспазм могут привести к асфиксии.

‡ Мышцы пищевода, желудка, кишечника, мочевого пузыря. Их сокращения сопровождаются болями, нарушениями прохождения пищи по пищеводу, поносами или запорами, расстройствами мочеиспускания.

• Расстройства функций органов, тканей и их физиологических систем.

† Нервно-психические нарушения.

‡ Развитие эпилептиформных эпизодов, нейрогенных нарушений чувствительности и движений вследствие кальцификация структур мозга (чаще — диэнцефальной области, базальных ганглиев, мозжечка) и отёка мозга (наблюдается при затянувшихся приступах тетании в связи с нарушением мозгового кровообращения, развитием гипоксии, расстройствами обмена ионов и жидкости).

‡ Повышенная нервная возбудимость (сочетается с высокой мышечной возбудимостью). Проявляется положительными симптомами *Хвостека* и *Труссо.*

‡ Психические расстройства. Наблюдаются при длительной и выраженной гипокальциемии. Проявляются бессонницей, депрессией, приступами тоски, развитием невротических состояний.

† Расстройства кровообращения. Характеризуются нарушением центральной и органотканевой гемодинамики, а также микрогемоциркуляции вследствие изменения сердечного выброса, колебаний тонуса артериол, изменений ОЦК. Указанные показатели меняются по-разному в зависимости от доминирования симпатико-адреналовой или парасимпатической системы. У каждого пациента они могут колебаться (вплоть до альтернативных изменений) как при различных эпизодах тетании и судорог, так и в межприступный период. Так, тахикардия и артериальная гипертензия могут смениться брадикардией и артериальной гипотензией и коллапсом.

† Нарушения дыхания. Проявляются альвеолярной гиповентиляцией, иногда признаками асфиксии (при ларингоспазме, бронхоспазме).

† Расстройства функций пищеварения. Характеризуются нарушениями глотания, признаками пилороспазма, рвотой, болями в животе, запорами, сменяющимися поносами. Наблюдаются обычно при явлениях тетании. Причины: спазм мышц ЖКТ и нарушение сбалансированности симпатических и парасимпатических влияний на органы пищеварения. Преобладание тех или других может меняться у одного и того же пациента.

† Нарушения мочеиспускания. Наблюдаются при спазме мышц мочевого пузыря.

† Катаракта. Обусловлена кальцификацией хрусталиков при длительном течении гипопаратиреоза.

† Другие расстройства обычно не носят обязательного характера и могут встречаться с разной частотой у различных пациентов. Как правило, они развиваются при длительном течении гипопаратиреоза. К ним относятся, например, изменения в костях (остеосклероз, периостоз трубчатых костей, обызвествление рёберных хрящей); кальцификация стенок артерий, связок, сухожилий; нарушения роста зубов, дефекты эмали, кариес; изменения производных эктодермы (шелушение кожи, ранняя седина, выпадение волос) и многие другие.

Нарушения эндокринной функции половых желёз

В этом разделе рассмотрены типовые формы патологии эндокринной регуляции развития половых желёз, расстройства полового развития у девочек и половой функции у женщин, нарушения полового развития у мальчиков и половой функции у мужчин.

Развитие половых систем

- **Периоды пренатального развития**. В пренатальном развитии выделяют начальный, зародышевый и плодный периоды.
  - † Начальный период (концептус, проэмбрион, предэмбрион): 1-я неделя после оплодотворения.
  - † Зародышевый период (эмбрион): от 2-й по 8-ю неделю развития включительно. Эмбрион — общность клеток или существо, формирующееся на стадии первичной полоски, но не ранее.
  - † Плодный период (плод): от 9-й недели развития до конца беременности.
- **Половые признаки**.
  - † Первичные половые признаки (детерминация пола, закладка гонад и их развитие, некоторые этапы гаметогенезов) определяются при оплодотворении и в эмбриональном периоде. Их развитие продолжается в плодном периоде и после рождения.
  - † Вторичные половые признаки. Формируются с начала пубертатного периода и вплоть до завершения полового созревания.

ПОЛОВАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА

- **Генетическая детерминация пола** происходит при оплодотворении. Y-хромосома — детерминанта генетически мужского пола (зигота содержит 22 пары аутосом + половые хромосомы XY, т.е. 46XY). Кариотип зиготы генетически женского пола — 46XX. Первичные половые клетки образуются в стенке желточного мешка и на 5-й неделе эмбриогенеза начинают мигрировать в

гонадные валики — зачатки индифферентных гонад. Половые железы развиваются из гонадных валиков.

† Y-хромосома. Генетический мужской пол определяет Y-хромосома (в том числе ген *SRY,* относящийся к семейству ДНК-регуляторных генов *Sox*).

† Ген *SRY* кодирует регуляторный фактор TDF (Testis–Determining Factor).

† Фактор TDF (H-Y Ag) определяет дифференцировку мужского типа гонад из изначально бипотентных половых желёз.

† Ген *SRA1.* Хромосома 17 содержит *Sox*-подобный ген *SRA1*, мутации которого приводят к реверсии пола (генетические мужчины имеют женский фенотип) и камптомелической дисплазии (2/3 больных генотипа XY имеет женский фенотип).

- **Источники половых желёз и половых протоков** — индифферентные гонады (гонадные валики) и внутренние половые протоки (мужской и женский).

  † Мужской проток (*вольфов*, мезонефральный) у мужчин впоследствии становится семявыносящим протоком, у женщин облитерируется.

  † Женский проток (*мюллеров*, парамезонефрический) у женщин образует маточную трубу, матку и часть влагалища.

- **Критическая стадия развития индифферентных гонад** — 8-я неделя внутриутробного развития. До 45–50-го дня зачатки гонад не имеют половой дифференцировки. Под влиянием регуляторного фактора TDF, а также генов *Sox* гонадные валики развиваются как яички; при отсутствии эффектов этих факторов развиваются яичники. Дифференцировку других структур определяют мужские половые гормоны и *мюллеров* ингибирующий фактор, продуцируемые в яичках плода.

- **Дифференцировка внутренних половых органов по мужскому типу** (при кариотипе 46XY).

  Клетки *Лейдига* яичек плода под контролем гонадотропинов (хорионического и гипофизарного) секретируют тестостерон.

  † Под влиянием тестостерона из мезонефрального протока развиваются семявыносящий проток, придаток яичка, семенные пузырьки.

  † 5α-редуктаза катализирует превращение тестостерона в дигидротестостерон, необходимый для завершающейся к 12–14-й неделям внутриутробного развития дифференцировки наружных половых органов (мошонка, половой член).

  † Клетки *Сертоли* яичек плода секретируют *мюллеров* ингибирующий фактор, вызывающий регрессию *мюллеровых* протоков у плода мужского пола.

- **Дифференцировка внутренних половых органов по женскому типу** (при кариотипе 46XX) происходит при отсутствии определяющего развитие яичек фактора TDF, тестостерона, дигидротестостерона и *мюллерова* ингибирующего фактора.

† При отсутствии Y-хромосомы гонадные валики развиваются как яичники.

† При отсутствии *мюллерова* ингибирующего фактора *мюллеров* проток развивается в маточные трубы, матку и верхнюю треть влагалища.

† При отсутствии тестостерона и дигидротестостерона *вольфов* проток дегенерирует.

- **Дифференцировка наружных половых органов** происходит из мочеполового синуса, полового бугорка, половых складок и половых валиков. Развитие наружных половых органов зависит от половых гормонов.

  † Андрогены.

  ‡ Тестостерон. В мужском организме под влиянием тестостерона мочеполовой синус даёт начало предстательной и бульбоуретральным железам.

  ‡ Дигидротестостерон. Половой бугорок под влиянием дигидротестостерона дифференцируется в половой член, половые складки образуют дистальную часть уретры, а половые валики развиваются в мошонку.

  ‡ При отсутствии андрогенов мочеполовой синус развивается в нижнюю часть влагалища, половой бугорок — в клитор, а половые складки и половые валики дифференцируются в малые и большие половые губы соответственно.

  † Женские половые гормоны способствуют дифференцировке внегонадных органов женской половой системы.

- **Гаметогенез**. В плодном периоде первичные половые клетки дифференцируются в овогонии в развивающихся яичниках или в сперматогонии в яичках. На пути от ово- или сперматогоний до гамет различают несколько стадий, в течение которых осуществляется и мейоз.

  † Сперматогенез начинается не ранее наступления половой зрелости. Мейоз приводит к образованию сперматозоидов с разными половыми хромосомами: сперматозоиды содержат либо X-, либо Y-хромосому. Известны случаи происходящей при кроссинговере транслокации из хромосомы Y в хромосому X локуса *SRY,* кодирующего регуляторный фактор TDF.

  † Овогенез. В претерпевающих дифференцировку яичниках овогонии вступают в стадию размножения, образуя овоциты первого порядка. К 7 мес внутриутробного развития стадия размножения обрывается, овоциты первого порядка в профазе первого мейотического деления приобретают оболочку из фолликулярных клеток (образуется примордиальный фолликул) и вступают в длительный период покоя, вплоть до наступления половой зрелости.

  Овариально-менструальный цикл. На пике уровня лютеинизирующего гормона завершается первое мейотическое деление. Сигнал для завершения второго мейотического деления — оплодотворение, овоцит второго порядка делится с образованием зрелой яйцеклетки (гаплоидный набор хромосом) и второго полярного (направительного) тельца.

- **Герминогенные опухоли**. Они возникают из клеточных предшественников половых клеток. Этот термин применяют и по отношению к соматическим клеткам эмбриона и его оболочек. Уровень дифференцировки клеток — полипотентные, малодифференцированные, эмбрионального и экстраэмбрионального типов.

  † **Эмбриональные карциномы**. Образуются из полипотентных клеток.

  † **Тератомы**. Клетки эмбрионального типа или клетки с соматической дифференцировкой образуют тератомы, как доброкачественные, так и злокачественные.

  † **Хорионкарциномы**. Клетки с внеэмбриональной дифференцировкой образуют опухоли энтодермального генеза (в том числе опухоли желточного мешка) и опухоли трофобласта.

  † **Семиномы** у мужчин (редко у детей) и **дисгерминомы** у женщин развиваются из предшественников половых клеток.

  † **Диагностические маркёры**.

    ‡ Эмбриональные карциномы и энтодермальные опухоли вырабатывают характерный для них маркёр — α-фетопротеин.

    ‡ Эмбриональные карциномы и хорионкарциномы синтезируют хорионический гонадотропин.

- **Нарушения половой дифференцировки**. Искажения половой дифференцировки приводят к рождению ребёнка, имеющего черты и мужского, и женского пола, но не являющегося полностью (фенотипически!) ни мужчиной, ни женщиной. Этиология, патогенез, проявления и терапия разных форм этой патологии рассмотрены в статье «Нарушения половой дифференцировки» приложения «Справочник терминов».

- **Половое созревание**. Нормальное половое созревание (пубертат) происходит при переходе от половой незрелости к взрослому состоянию половой зрелости. В этот период вызванная ФСГ и ЛГ секреция половых стероидных гормонов ведёт к развитию вторичных половых признаков и репродуктивной способности. Синтез и секрецию половых гормонов регулирует гормональная цепочка «гонадолиберин гипоталамуса—гонадотропины гипофиза».

Типовые формы патологии

Типовые формы патологии, обусловленные нарушениями эндокринной функции половых желёз, подразделяют на три группы: нарушения половой дифференцировки, расстройства полового развития у девочек и половой функции у женщин, нарушения полового развития у мальчиков и половой функции у мужчин.

НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Нарушения половой дифференцировки рассмотрены выше, а также в статьях «Нарушения половой дифференцировки», «Синдром *Кляйнфелтера*», «Синдром *Шерешевского—Тёрнера*» приложения «Справочник терминов».

ЭНДОКРИНОГЕННЫЕ РАССТРОЙСТВА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ И ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ У ЛИЦ ГЕНЕТИЧЕСКИ ЖЕНСКОГО ПОЛА

Половое созревание (пубертатный период) у девочек начинается в возрасте от 8 до 13 лет и происходит в течение 3—4 лет. К наиболее существенным признакам пубертата относятся определяемые изменениями эндокринного статуса рост и развитие молочных желёз (телархе), лобковое и подмышечное оволосение, начало менструаций (менархе) и становление регулярного менструально-овариального цикла.

- Развитие молочных желёз (может быть несимметричным), как правило, предшествует формированию лобкового оволосения.
- Менархе (начало менструальной функции). Менструации появляются в среднем в возрасте 12,5 лет, кровотечения обычно длятся 4—5 дней. В течение первых двух лет менструальный цикл может быть нерегулярным. У 20% девушек овуляций нет до 17—18 лет.

Половая функция женского организма (циклическое освобождение из яичника овоцита, циклическая продукция женских половых гормонов, циклические изменения слизистой оболочки маточных труб, матки, влагалища, молочных желёз) определяется функционированием эндокринного контура между корой большого мозга, гипоталамусом, аденогипофизом, яичником и органами—мишенями женских половых гормонов (см. выше, раздел «Овариально-менструальный цикл» в начале главы 27).

К наиболее частым формам расстройств полового созревания и половой функции относятся преждевременное половое созревание, задержка полового созревания, эндокринная гипо- и гиперфункция яичников.

Преждевременное половое созревание

Половое созревание считается преждевременным, если какой-либо из вторичных половых признаков появляется у девочек ранее 7,5 лет.

Различают центральное (истинный пубертат), периферическое (ложный пубертат, псевдопубертат) и частичное (неполное) преждевременное половое созревание.

- Истинный преждевременный пубертат. 90% всех случаев преждевременного полового созревания составляет истинный (зависящий от гонадотропинов) пубертат. У девочек он встречается значительно чаще, чем у мальчиков. Истинным этот вариант пубертата называется потому, что половое созревание

организма происходит хотя и преждевременно, но по обычной (как и в норме) схеме: активация гипоталамуса и синтез гонадолиберинов → секреция гонадотропных гормонов → синтез половых гормонов → формирование вторичных женских половых признаков.

† Причины.

‡ Преждевременная активация синтеза гонадолиберина. Наблюдается при опухолях диэнцефальной области (например, гамартомах, астроцитомах, глиомах, пинеаломах, арахноидальных кистах), травмах головного мозга, аномалиях развития головного мозга, гидроцефалии, энцефалитах.

‡ Гиперпродукция гонадотропинов аденогипофизом. Встречается обычно при его новообразованиях, аденомах гипофиза, энцефалитах, менингитах, травмах головного мозга и др.

† Проявления.

‡ Изосексуальность развития организма (т.е. соответствие генетическому и гонадному женскому полу).

‡ Комплексность («гармоничность») развития (включающее ускорение роста тела, телархе, лобковое и подмышечное оволосение, формирование других характерных вторичных половых признаков).

‡ Завершённость развития (характеризуется менархе и преждевременным началом овуляций).

• Преждевременный псевдопубертат (ложное преждевременное половое развитие). Характеризуется ускорением роста тела (как и при истинном преждевременном половом развитии). Однако псевдопубертат всегда имеет незавершённый характер (нет овуляции и менархе).

† Причина: автономный избыточный синтез эстрогенов в яичниках или надпочечниках. Обусловлен, как правило, гормонально-активной опухолью (например, эстрогенпродуцирующей гранулезоклеточной бластомой яичника, кортикостеромой, лютеомой или кистой яичника).

† Проявления ложного преждевременного полового развития девочек приведены на рис. 27-45.

При псевдопубертате возможно двоякое (как изосексуальное, так и гетеросексуальное) направление полового развития организма.

‡ Изосексуальное (совпадающее с генетическим и гонадным женским полом) происходит при синтезе избытка эстрогенов.

‡ Гетеросексуальное развитие (не совпадает с генетическим и гонадным — женским — полом). У девочек формируются вторичные мужские половые признаки.

§ Причина и проявления: продукция избытка андрогенов опухолями надпочечников или яичников, а также гиперплазированной тканью коры надпочечника, в том числе в связи с недостаточностью 21-гидроксилазы

Рис. 27-45. Проявления ложного преждевременного полового развития девочек.

(см. статьи «Гиперплазия коры надпочечника врождённая» и «Синдром адреногенитальный» в приложении «Справочник терминов»).

§ Нарушение гармоничности развития организма: ускоренный рост тела, мужской тип телосложения, лобковое оволосение, гирсутизм сочетаются с отставанием телархе.

§ Отсутствие завершённости полового развития — не наблюдается овуляции и появления менархе.

• Частичное преждевременное половое развитие.

Неполное преждевременное половое развитие характеризуется ранним появлением какого-либо одного или отдельных вторичных половых признаков при отсутствии других.

† Причины.

‡ Преждевременное начало синтеза эстрогенов в яичниках, как правило, в избыточном количестве (вызывает преждевременное телархе).

‡ Избыточное образование андрогенов в коре надпочечников (приводит к преждевременному лобковому и подмышечному оволосению).

‡ Повышенная чувствительность клеток-мишеней к эстрогенам (например, клеток молочной железы).

† Наиболее частые проявления.

§ Телархе (обычно в возрасте до 2–4 лет, реже — после 6 лет). Если увеличение молочных желёз не сочетается с преждевременным ростом тела, то они нередко уменьшаются до нормальных размеров. Если же уровень секреции эстрогенов повышен длительно, то железы остаются увеличенными до пубертатного периода.

§ Преждевременный рост лобковых и подмышечных волос. Нередко этот признак имеет преходящий характер (обусловлен временным увеличением секреции андрогенов в коре надпочечников и/или чувствительности к ним тканей-мишеней).

Задержка полового созревания

Задержкой полового созревания считается отсутствие вторичных половых признаков к 14-летнему возрасту, а также отсутствие менструаций к 16-летнему возрасту (первичная аменорея) при наличии вторичных половых признаков.

• Виды и причины задержки полового развития девочек. Различают первичные и вторичные формы гипогонадизма.

† Первичный гипогонадизм (яичниковый, гипергонадотропный). Является следствием наследуемой, врождённой или приобретённой яичниковой недостаточности (рис. 27-46).

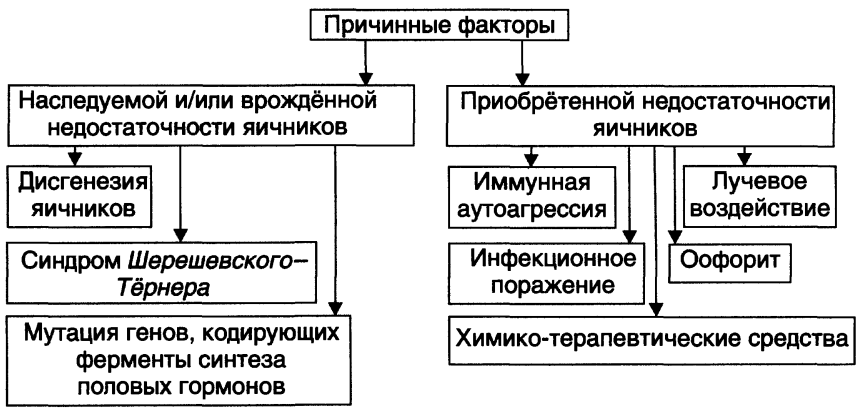


Рис. 27-46. Основные причины первичного гипогонадизма девочек.

Причины.

§ Наследуемая или врождённая недостаточность яичников.

- Синдром *Шерешевского–Тёрнера* (при кариотипе 45XO яичниковая недостаточность развивается у 60% пациентов, при мозаицизме [например, 45XO/46XX] — в 20% случаев).
- Дисгенезия гонад у пациентов с кариотипом как 46XX, так и 46XY.
- Мутации генов, кодирующих синтез ферментов половых гормонов (например, 17α-гидроксилазы, десмолазы, ароматазы, 17β-гидроксистероиддегидрогеназы).
- Низкая чувствительность яичников к гонадотропным гормонам (синдром резистентных яичников).
- Поликистоз яичников.

§ Приобретённая недостаточность яичников: иммунная аутоагрессия в «адрес» белков яичников, инфекционное поражение яичников, воспалительные процессы (оофорит), облучение яичника, химиотерапевтические средства (при их длительном применении и/или назначении высоких доз).

† Вторичный гипогонадизм (гипогонадотропный, внеяичниковый). Обусловлен дефицитом гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ) транзиторного (преходящего) или постоянного (хронического) характера.

Наиболее частые причины.

‡ Транзиторный вторичный гипогонадизм: длительные состояния стресса, хронические истощающие заболевания (например, синдром мальаб-

сорбции, хронические миелолейкоз, остеомиелит, туберкулёз), эндокринопатии (например, СД, синдром *Иценко—Кушинга*, гипотиреоидные состояния). Указанные состояния обусловливают нарушение синтеза гонадотропинов в аденогипофизе и вторично — яичниковую недостаточность.

‡ Хронический вторичный гипогонадизм.

§ Патология гипоталамуса. Обычно речь идет о ВПР переднего мозга (например, проявляющихся торможением миграции нейросекретирующих гонадолиберины нейронов в область гипоталамуса). Введение пациентам гонадолиберинов вызывает повышение уровней ФСГ и ЛГ в крови. Это свидетельствует о нормальном функционировании аденогипофиза.

§ Патология гипофиза. Встречается сравнительно редко (например, при тяжёлых энцефалитах, травмах, кровоизлияниях или новообразованиях в области турецкого седла, дистрофических процессах в аденогипофизе). Введение гонадолиберинов не вызывает повышения содержания гонадотропных гормонов в крови, либо это повышение незначительное.

Гипофункция яичников

Эндокринная недостаточность яичников подразделяется на первичную и вторичную.

- Первичная яичниковая недостаточность (первичный гипогонадизм) — состояния, обусловленные патологией яичников и заключающиеся в недостаточной продукции ими половых гормонов, а также нарушениями менструального цикла. В связи с этим в крови, как правило, обнаруживают компенсаторно увеличенный уровень ФСГ. Причины: те же, что и первичного гипогонадизма, вызывающего задержку полового развития у девочек (см. выше).
- Вторичная недостаточность (вторичный, или внеяичниковый гипогонадизм). Является результатом дефицита либо гонадолиберинов гипоталамуса, либо гонадотропных гормонов аденогипофиза. Причины: те же, что и вторичного гипогонадизма (см. выше).
- Проявления. Первичная и вторичная эндокринная недостаточность яичников характеризуется сходными проявлениями. К основным проявлениям относят нарушения менструального цикла, аменорею, бесплодие.

† Нарушения менструального цикла. Проявляются дисфункциональными маточными кровотечениями. Их характеристика приведена в статье «Кровотечение маточное дисфункциональное» (см. приложение «Справочник терминов»).

† Аменорея — отсутствие менструаций более 6 мес у женщин с ранее периодическим их наступлением (вторичная аменорея), а также отсутствие менархе у девочек старше 16 лет (первичная аменорея). Характеристика аме-

нореи изложена в статье «Аменорея» (см. приложение «Справочник терминов»).

† Бесплодие — отсутствие беременности в течение одного года регулярной половой жизни без использования методов предохранения от неё. Бесплодие регистрируется у 10—15% супружеских пар (из них около 30—40% является результатом мужского бесплодия). Характеристика бесплодия изложена в статье «Бесплодие» (см. приложение «Справочник терминов»).

Гиперфункция яичников

Эндокринная гиперфункция яичников характеризуется гиперандрогенией или гиперэстрогенией (рис. 27-47).

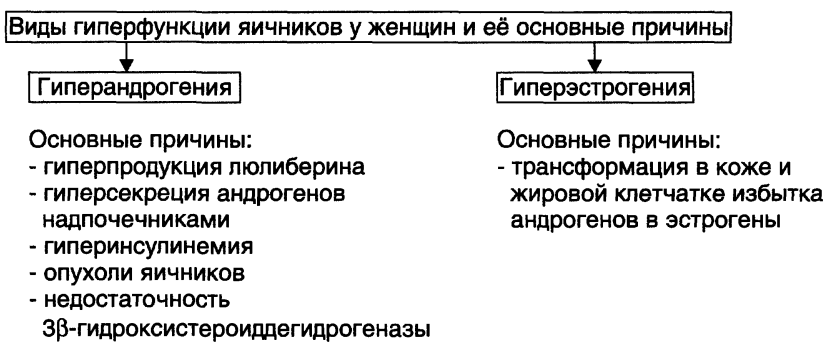


Рис. 27-47. Виды гиперфункции яичников и её основные причины.

• Гиперандрогения — состояние, характеризующееся повышенной продукцией и/или эффектами действия андрогенов. Выявляется в разной степени выраженности у 10—15% женщин.

† Наиболее частые причины.

‡ Гиперпродукция люлиберина нейронами гипоталамуса и/или лютропина клетками аденогипофиза (например, при опухолях, гипертрофии или гиперплазии их). Избыток лютропина обусловливает гиперплазию внешней оболочки и зернистого слоя фолликулов, а также гиперплазию стромы яичников. Указанные изменения сопровождаются увеличением синтеза андрогенов в яичниках и появлением признаков вирилизации организма.

‡ Избыток андрогенных стероидов надпочечникового генеза, особенно в период полового созревания. Эти андрогены трансформируются в периферических тканях в эстрон, который активирует продукцию люлиберина. ЛГ же приводит к увеличению синтеза андрогенов яичниками. В тканях они превращаются в эстрон, что замыкает порочный круг, нередко самопотенцирующийся.

‡ Избыток инсулина в организме. Это активирует синтез лютеотропного гормона и далее — андрогенов как в яичниках, так и в надпочечниках.

‡ Опухоли яичника, продуцирующие избыток андрогенов (например, из клеток *Лейдига* — лейдигомы, синтезирующей тестостерон).

‡ Недостаточность 3β-гидроксистероиддегидрогеназы. Недостаточность этого фермента приводит к избыточному содержанию в организме дегидроэпиандростерона.

† Проявления: повышение содержания в крови андростендиона и тестостерона, увеличение показателя соотношения в крови гонадотропинов (ЛГ/ФСГ обычно более 3), гирсутизм, аменорея, бесплодие, ожирение.

- Гиперэстрогения. Характеризуется избыточными образованием и/или эффектами эстрогенов в организме.

  † Наиболее частая причина: повышение содержания в крови андрогенов яичникового и/или надпочечникового генеза. Андрогены в коже и жировой ткани трансформируются в эстрогены, что ведёт к увеличению их концентрации в крови.

  † Проявления: повышение в крови и моче содержания эстрогенов, снижение уровня гонадотропных гормонов (по механизму обратной связи), преждевременное половое созревание девочек по изосексуальному типу, ускоренный рост организма (опережающий возрастную норму), нарушения менструального цикла, обычно в виде меноррагии. Последняя обусловлена длительно повышенным уровнем эстрогенов и нарушением периодических колебаний содержания прогестерона в крови.

ЭНДОКРИНОГЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ И ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ У ЛИЦ ГЕНЕТИЧЕСКИ МУЖСКОГО ПОЛА

Пубертатный период у мальчиков начинается в возрасте от 9,5 до 13,5 лет и продолжается около 3 лет. Увеличение яичек обычно является первым признаком полового созревания. К другим признакам полового созревания необходимо добавить акне, пубертатную гинекомастию и ряд других.

- Пубертатная гинекомастия — развитие молочных желёз у подростков (как правило, одностороннее и в виде субареолярного утолщения, протекает бессимптомно) — встречается у 60% подростков и обычно длится от 6 мес до 2 лет.
- Варикоцеле — расширение вен семенного канатика — встречается у 15% подростков, чаще с левой стороны.
- Паховая грыжа у мужчин встречается в 5 раз чаще, чем у женщин, располагается, как правило, справа или с двух сторон.
- Гидроцеле — заполненное жидкостью образование в оболочке семенного канатика, расположено в мошонке.

- Сперматоцеле — кистозное образование в составе придатков яичка, содержащее сперматозоиды.

Эндокриногенные нарушения полового развития и половой функции у лиц мужского пола проявляются следующими типовыми формами: преждевременным половым развитием, задержкой полового развития, гипофункцией яичек.

Преждевременное половое развитие

Преждевременный (первичный) пубертат — состояние, характеризующееся появлением всех или отдельных вторичных половых признаков у мальчиков до 9-летнего возраста.

Нередко это сочетается с эмоциональными и поведенческими расстройствами, а также с нарушением социальной адаптации. Различают истинное и ложное преждевременное развитие мальчиков.

- Истинное преждевременное развитие. Преждевременный пубертат является результатом гиперфункции гипоталамо-гипофизарной системы и характеризуется полным преждевременным половым развитием. Последнее включает вирилизацию и активацию сперматогенеза в яичках.

  Причина: преждевременная активация секреции гонадолиберина нейронами гипоталамуса и как следствие — гонадотропных гормонов аденогипофиза. Обычно развивается при опухолях в области заднего гипоталамуса, серого бугра, эпифиза, травматических повреждениях диэнцефальной области мозга, участвующей в синтезе гонадолиберинов; энцефалитах, состояниях и патологических процессах, повышающих внутричерепное давление (абсцессах, новообразованиях, гидроцефалиях, нарушении оттока ликвора и др.).

- Ложный пубертат у мальчиков. В отличие от первичного, ложное (вторичное) преждевременное половое развитие у мальчиков возникает в результате автономной гиперпродукции андрогенов или ХГТ. Характеризуется неполным преждевременным половым развитием: появлением признаков вирилизации, но без активации сперматогенеза.

  В зависимости от соответствия или несоответствия полового развития генетическому полу преждевременное половое созревание подразделяют на изосексуальное (оно совпадает с генетическим полом и характеризуется признаками вирилизации мальчиков) и гетеросексуальное (не совпадает с генетическим мужским полом и сочетается с феминизацией мальчиков).

  Наиболее частые причины: андрогенпродуцирующие опухоли яичек (например, лейдигомы, синтезирующие тестостерон; сертолиомы и арренобластомы, образующие андрогены), гиперплазия клеток *Лейдига* и синтез ими избытка тестостерона, увеличение содержания в крови андрогенов, секретируемых в коре надпочечников при их гиперплазии (чаще — врождённой) или поражении опухолью.

- Проявления преждевременного пубертата.

Проявления истинного и ложного преждевременного полового созревания являются результатом избытка в организме мужских половых гормонов. Это вызывает признаки вирилизации (появление лобкового и подмышечного оволосения, огрубение голоса, увеличение яичек и полового члена и др.; первые симптомы вирилизации могут наблюдаться уже в двухлетнем возрасте) и низкий рост (обусловлен преждевременным прекращением эпифизарного роста костей).

Задержка полового созревания

Отсутствие у мальчиков признаков полового созревания к 14-летнему возрасту считается задержкой пубертата.

- Причины.
  - † Дефицит гонадолиберинов гипоталамуса и/или гонадотропинов аденогипофиза (при повреждении ядер гипоталамуса или гипофиза опухолями, в результате кровоизлияния или травмы, воспалительных процессов и др.).
  - † Сниженная выработка тестостерона яичками (в результате их травмы, роста новообразований, нарушения развития, воспаления яичек — орхита и т.п.).
  - † Пониженная чувствительность тканей-мишеней к действию тестостерона.
- Проявления.
  - † Признаки евнухоидизма: недоразвитые яички и пенис, отсутствие или слабовыраженные вторичные половые признаки, женоподобный (девичий) голос, ожирение, диспропорция скелета (размах рук более чем на 6—8 см превышает рост, что обусловлено запаздыванием завершения эпифизарного роста трубчатых костей).
  - † Сниженное содержание тестостерона в крови (при нормальном уровне глобулина, связывающего половые гормоны).

Мужской гипогонадизм

- Причины тестикулярной недостаточности.
  - † Те же, что и при задержке полового развития мальчиков (см. выше).
  - † Дефекты яичек.
    - ‡ Наследуемые или врождённые (первичные). Наблюдаются, например, у пациентов с различными вариантами синдрома *Кляйнфелтера*. При этом происходят снижение продукции андрогенов и нарушения сперматогенеза.
    - ‡ Приобретённые (вторичные). Развиваются при травме, вирусном или бактериальном воспалении, нарушении кровообращения, воздействии

радиации, ЛС (например, наркотиков, спиронолактона, циметидина) и др.

- Проявления. Половое развитие у мужчин не нарушено. В связи с этим телосложение и тембр голоса у них в диапазоне нормы. Наряду с этим выявляются снижение полового влечения, импотенция, бесплодие — неспособность мужчины к зачатию ребёнка на протяжении одного года регулярной половой жизни без использования контрацептивов и независимо от возможности совершения полового акта (не менее 35% случаев бесплодия обусловлено нарушением половой функции мужчин; характеристика мужского бесплодия приведена в статье «Бесплодие» приложения «Справочник терминов»).

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИЙ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Шишковидная железа (эпифиз) — небольшой (5—8 мм), конической формы вырост промежуточного мозга, соединённый ножкой со стенкой III желудочка. Паренхима органа состоит из пинеалоцитов и интерстициальных (глиальных) клеток. В интерстиции присутствуют отложения солей кальция, известные как *мозговой песок*. Орган снабжён многочисленными постганглионарными нервными волокнами от верхнего шейного симпатического узла и содержит значительное количество серотонина (синтезируется преимущественно в дневные часы).

Функция органа у человека изучена слабо, хотя железа у ряда позвоночных выполняет различные функции (например, у некоторых амфибий и рептилий эпифиз содержит фоторецепторные элементы — так называемым *теменной* глаз). Эпифиз у человека, скорее всего, звено реализации биологических ритмов, в том числе околосуточных (см. статьи «Ритм околосуточный» и «Мелатонин» в приложении «Справочник терминов»).

НАРУШЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ТИМУСА

Из эпителиальных клеток стромы вилочковой железы выделено несколько групп полипептидов, демонстрирующих *in vitro* и в некоторых случаях *in vivo* самые различные гормональные влияния, в первую очередь на созревание и дифференцировку Т-лимфоцитов. Характеристика этих гормонов приведена в статье «Гормоны тимуса» (приложение «Справочник терминов»).

ГЛАВА 28

НЕЙРОПАТОЛОГИЯ*

Любой патологический процесс в нервной системе, ведущий к расстройству её деятельности, а также организма в целом, включая поведение и психику, начинается с повреждения гистологических элементов нервной системы, в первую очередь нейронов (мембран, рецепторов, ионных каналов, вторых посредников, генетического аппарата). Именно на клеточном и молекулярном уровнях патологический процесс может быть либо купирован, либо стать инициальным звеном дальнейших нарушений нервной деятельности.

В то же время знание нарушений жизнедеятельности отдельных нейронов недостаточно для понимания расстройств нервной системы в целом. Необходимо также изучать и оценивать межнейронные взаимоотношения (структурно-функциональные связи), складывающиеся как внутри отдельных нервных образований (ядер, нейронных сетей), так и между ними.

И наконец, формирование целостного представления о закономерностях расстройств нервной деятельности возможно лишь при системном анализе структурно-функциональной организации нервной системы у каждого конкретного пациента.

ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ

Общая этиология нарушений деятельности нервной системы рассматривает причины повреждения и условия, определяющие патогенный эффект причин её повреждения (факторы риска).

---

* Глава написана совместно с проф. В.А. Войновым.

Причины повреждения

Факторы, вызывающие повреждение элементов нервной системы, могут быть экзогенными и эндогенными.

- Экзогенные причины.

  Экзогенные факторы имеют физическую, химическую, биологическую и психогенную природу.

  † Физические (например, механическая травма, ионизирующая радиация, снижение или значительное увеличение pO_2 во вдыхаемом воздухе).

  † Химические (например, этиловый, метиловый и другие спирты; ядохимикаты: фосфорорганические соединения, применяемые в сельском хозяйстве, например, пестициды, в быту, например, хлорофос; нервно-паралитические отравляющие вещества, например, зарин; фармакологические препараты центрального действия, в том числе наркотики; токсины растительного происхождения, например, стрихнин, кураре).

  † Биологические (например, нейротропные вирусы: возбудители бешенства, полиомиелита, герпеса; микробы: возбудители сифилиса, лепры; микробные токсины: ботулинический, дифтерийный, столбнячный).

  † Психогенные (например, психотравмирующие ситуации, устрашающие образы, звуки, ощущения). Наиболее часто в клинической практике патогенную роль играет слово — как стрессорный раздражитель, а также другие воздействия, реализующие своё влияние условнорефлекторно, через вторую сигнальную систему.

- Эндогенные факторы.

  Причины эндогенного характера, вызывающие повреждение нервной системы, перечислены на рис. 28-1.

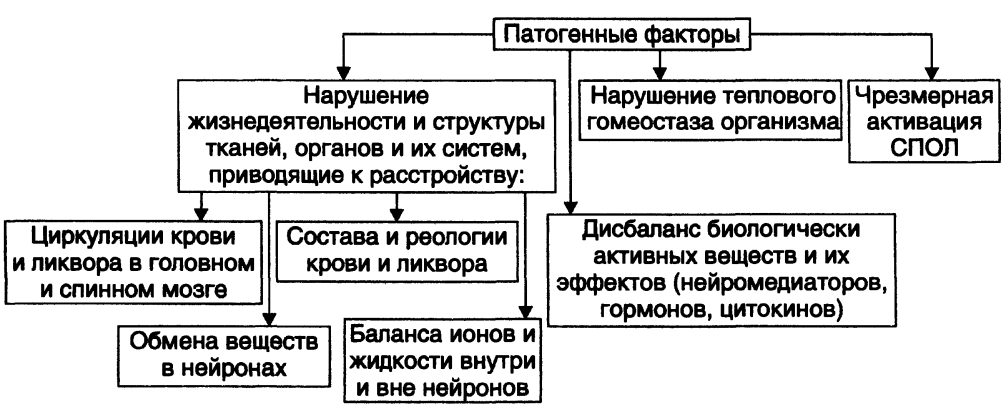


Рис. 28-1. Эндогенные причины повреждения нервной системы.

Факторы риска

К условиям, определяющим патогенность факторов, воздействующих на нервную систему (факторы риска), относят интенсивность, длительность, частоту и периодичность воздействия, а также состояние нервной системы в момент действия патогенного агента и состояние гематоэнцефалического барьера.

- Интенсивность, длительность, частота и периодичность воздействия. Значительные и труднообратимые нарушения нервной деятельности могут возникать под влиянием не только сильных, но и слабых патогенных факторов при определённых режимах их воздействия. Например, небольшие дозы алкоголя, наркотиков, ЛС при достаточной продолжительности и частоте их потребления способны вызывать грубые нарушения ВНД, движений, чувствительности и другие нейрогенные расстройства.
- Состояние нервной системы в момент действия патогенного агента. Оно определяется её генетическими особенностями (например, типом ВНД) и предшествующими структурно-функциональными повреждениями. Клинические проявления последних к моменту действия данного патогенного фактора могут быть компенсированными (скрытыми) или носить характер следовых реакций. На таком фоне патогенность повреждающих воздействий увеличивается.
- Состояние гематоэнцефалического барьера. Патологическая проницаемость гематоэнцефалического барьера для экзо- и эндогенных факторов может возникать при действии ионизирующей радиации, интоксикации спиртами, микробными токсинами, в условиях охлаждения организма, развития тяжёлых стрессовых ситуаций, различных шоковых состояний. Особое значение повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера имеет для нарушения иммунной автономии головного мозга и развития вследствие этого состояний иммунной аутоагрессии с поражением нервной системы (например, рассеянного склероза, энцефаломиелита).

Общий патогенез расстройств нервной деятельности

В этом разделе рассмотрены механизмы повреждения нейронов и нарушения межнейронных взаимодействий, а также механизмы расстройств интегративной деятельности нервной системы.

ПОВРЕЖДЕНИЕ НЕЙРОНОВ

Механизмы повреждения нейронов могут носить специфический и неспецифический характер.

Неспецифические механизмы повреждения нейронов

Общие механизмы повреждения клеток рассмотрены в главе 4 «Патология клетки». Неспецифические механизмы альтерации нейронов представлены на рис. 28-2.

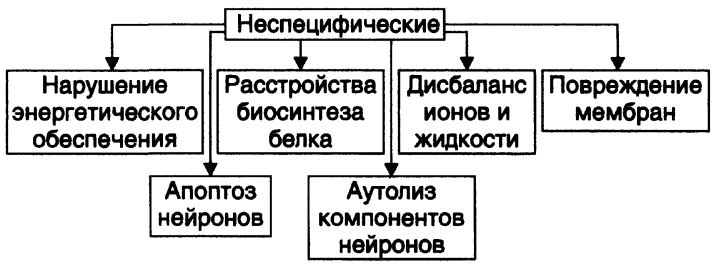


Рис. 28-2. Основные механизмы повреждения нейронов (неспецифические).

- Нарушения энергообеспечения. Возникают при уменьшении поступления в мозг глюкозы и кислорода, снижении активности ферментов биологического окисления, разобщении процессов окисления и фосфорилирования, нарушениях транспорта энергии и расстройствах процессов использования энергии.

† Уменьшение поступления в клетки глюкозы и кислорода.

Наиболее частые причины: гипоксемия, гипогликемия, анемия, снижение мозгового кровообращения, увеличение диффузионного пути глюкозы и O_2 от микрососуда до нейронов (при отёке мозга).

Глюкоза является основным энергетическим субстратом нервных клеток. Аэробное расщепление субстратов обеспечивает образование примерно 80% энергии, потребляемой мозгом.

В норме головной мозг утилизирует около 20% глюкозы плазмы крови и всего потребляемого организмом кислорода.

Мозг чрезвычайно чувствителен к снижению поступления кислорода.

Наличие в нервных клетках гликогена как резервного источника энергии лишь отчасти обеспечивает функционирование жизненно важных отделов нервной системы.

В итоге дефицит глюкозы и кислорода приводит к гибели нервных клеток, в первую очередь нервных клеток коры головного мозга (корковые нейроны погибают при аноксии и при отсутствии глюкозы в течение нескольких минут).

† Снижение активности ферментов биологического окисления. Наиболее частые причины: ингибирование и/или денатурация ферментов (например, при отравлении цианидами и солями тяжёлых металлов, при эндоген-

ной интоксикации), недостаточность ферментов (например, при генетических дефектах, авитаминозах B_1, B_2), нарушение компартментализации (например, при дезорганизации мембран митохондрий под воздействием ионизирующей радиации, высокой температуры, продуктов нарушенного обмена).

† Разобщение процессов окисления и фосфорилирования. Наиболее частые причины: избыток в нейронах Ca^{2+} и накопление жирных кислот.

† Нарушение транспорта энергии от мест образования макроэргических соединений до мест расходования энергии. Одна из наиболее частых причин: потеря нейронами ВВ-фракции КФК при повреждении их мембран.

† Расстройство процессов использования энергии. Наиболее частая причина: снижение активности АТФаз (в условиях ацидоза, интоксикации, ионного дисбаланса).

- Расстройства синтеза белка.

† Наиболее частые причины: дефицит аминокислот, нарушения энергообеспечения, снижение активности ферментов протеосинтеза, распад синтезирующего белок органоида — шероховатой эндоплазматической сети (субстанции *Ниссля*).

† Проявления. Расстройства синтеза белка приводят к катастрофическим последствиям для всех сторон жизнедеятельности нервных клеток и в итоге — к их гибели.

- Дисбаланс ионов и жидкости. Ионный гомеостаз нейронов обеспечивается работой энергозависимых калиевых, натриевых, кальциевых и других ионных каналов.

† Типичные проявления ионного дисбаланса (возникающие, например, при энергодефиците): накопление Na^+ и Ca^{2+} в нейронах и избыток K^+ во внеклеточном пространстве.

† Последствия: стойкая деполяризация плазмолеммы нейрона (приводит к прекращению нормальной функции нервных клеток), повышение осмотического давления в нейронах, их набухание и последующая гибель.

- Повреждение мембран нейрона. Этот процесс является универсальным механизмом большинства нарушений нервной деятельности.

† Наиболее частые причины: чрезмерное образование активных форм O_2 и усиление СПОЛ, активация эндогенных фосфолипаз, механическое растяжение мембран, воздействие на мембраны амфифильных соединений.

† Последствия. Повреждение мембран возбудимых клеток быстро приводит к прекращению их функциональной активности (электрогенез), нарушению всех проявлений жизнедеятельности нервных клеток (например, синаптическая передача, синтез белка, аксонный транспорт и др.) и их гибели путём аутолиза и апоптоза (см. раздел «Гибель клетки» в главе 4 «Патология клетки»).

- Апоптоз. Важная роль апоптоза — генетически контролируемого процесса гибели нейронов — доказана для многих форм невропатологии, особенно для нейродегенеративных заболеваний (например, для болезней *Паркинсона, Альцхаймера,* старческой деменции, бокового амиотрофического склероза и др.).

  † Причины: гипоксия нервной ткани любого типа, особенно действующая длительное время (например, при атеросклерозе церебральных сосудов, опухолях головного или спинного мозга, сдавливающих сосуды), внутриклеточный ацидоз (например, при значительной ишемии ткани мозга), избыточная генерация радикалов кислорода, липидов и других веществ в ткани мозга (например, в условиях гипоксии и/или гипероксигенации мозга, при отравлении нейротоксическими агентами).

  † Механизмы апоптоза изложены в разделе «Апоптоз» главы 4 «Повреждение клетки».

Описанные выше механизмы повреждения нейрона тесно взаимосвязаны, они нередко потенцируют друг друга, образуя порочные круги (*circulus vitiosus*). Формирование таких порочных кругов — неспецифическая, стандартная реакция нейрона на разные патогенные воздействия.

Специфические механизмы повреждения нейронов

Патогенетическую основу большинства форм нарушений нервной деятельности составляют раздельные или сочетанные расстройства специфических для нейрона процессов метаболизма различных нейромедиаторов (рис. 28-3).

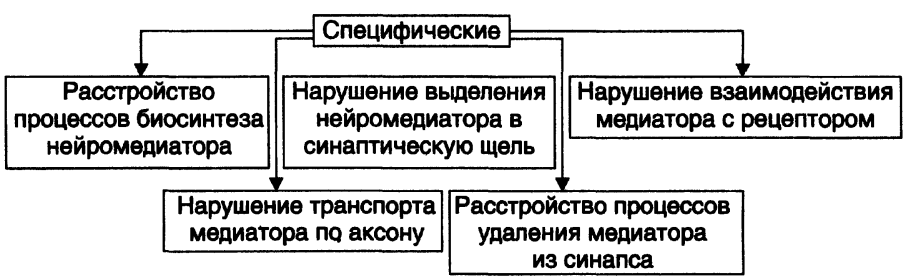


Рис. 28-3. Основные механизмы повреждения нейронов (специфические).

- Синтез нейромедиаторов. Наиболее частые причины нарушений синтеза нейромедиаторов: энергетический дефицит, дефицит субстратов синтеза, генетические дефекты ферментов синтеза, ингибирование ферментов синтеза.
- Аксонный транспорт нейромедиаторов. Наиболее частые причины нарушения аксонного транспорта рассмотрены далее (раздел «Механизмы нарушений межнейронных взаимодействий»).
- Секреция нейромедиатора (см. статью «Нейромедиаторы» в приложении «Справочник терминов»).

- Удаление нейромедиатора (см. статью «Нейромедиаторы» в приложении «Справочник терминов»).
- Взаимодействие нейромедиатора с его рецепторами (см. статью «Нейромедиаторы» в приложении «Справочник терминов»).

Реализация описанных выше неспецифических и специфических механизмов повреждения нейрона обусловливает нарушение восприятия, анализа, генерации и проведения возбуждения нейронами.

МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ МЕЖНЕЙРОННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Механизмы нарушений межнейронных взаимодействий приведены на рис. 28-4.

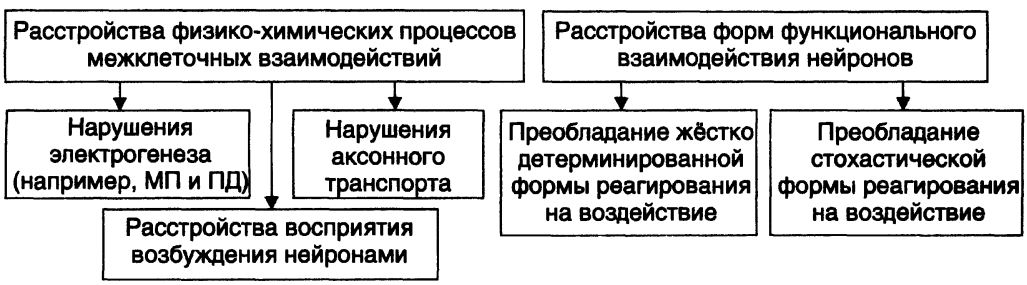


Рис. 28-4. Механизмы нарушений взаимодействия нейронов.

В основе нарушений межнейронных взаимодействий находятся расстройства физико-химических процессов и форм функционального взаимодействия нейронов.

Расстройства физико-химических процессов

Существует несколько вариантов расстройств физико-химических процессов, обеспечивающих межклеточные взаимодействия в нервной системе. К ним относятся нарушения мембранного электрогенеза (включая проведение ПД по аксонам), синаптической передачи (включая секрецию и рецепцию нейромедиатора), аксонного транспорта.

Расстройства форм функционального взаимодействия нейронов

Среди межнейронных функциональных взаимодействий выделяют жёстко детерминированную и вероятностно-статистическую формы.

- Жестко детерминированная (жёстко программная) — стандартная форма ответной реакции определяется генетически запрограммированными особенностями реагирования нейронов на воздействия и наличием анатомических связей между нейронами, составляющими ту или иную функциональную совокупность (ядра, проводящие пути, нейронные сети и т.п.).

- Стохастическая (вероятностно-статистическая) форма реакции нейронов означает, что один и тот же стимул может вовлекать в ответные реакции разные нейроны или вызывать неодинаковые ответы. Зависимость между воздействием и ответной реакцией носит вероятностный характер. В основе этой формы взаимодействия лежат изменчивость текущего функционального состояния нейронов и функциональная избыточность нейронов и связей между ними. Стохастичность межнейронного взаимодействия обеспечивает высокую функциональную пластичность, а также значительные компенсаторно-приспособительные возможности нервной системы, предотвращающие возможность «случайных» патогенных последствий различных воздействий.
- В норме обе формы межнейронного взаимодействия сбалансированы и дополняют друг друга. Нарушение этого баланса приводит к расстройствам нервной деятельности. Например, в агональной стадии процесса умирания наблюдается переход нейронов дыхательного центра на жёстко программный режим деятельности. Обеспечивая необходимый минимум лёгочной вентиляции, дыхательный центр утрачивает возможность реагирования на дополнительные воздействия. В условиях дефицита энергии дыхательный центр не реагирует на афферентные стимулы от синокаротидных рефлексогенных зон, рецепторов растяжения лёгких и других регионов. Такое состояние дыхательного центра обозначают как его «функциональная деафферентация».

МЕХАНИЗМЫ РАССТРОЙСТВ ИНТЕГРАТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Механизмы расстройств интегративной деятельности нервной системы заключаются в нарушениях функционирования одного или нескольких звеньев нервной системы: афферентного, центрального и эфферентного.

- Афферентные нарушения могут быть связаны с расстройствами восприятия различных воздействий и проведения сигнала от афферентных структур к нервным центрам.
- Центральные нарушения характеризуются расстройствами процессов анализа афферентных сигналов, синтеза и генерации эфферентного сигнала нервными центрами.
- Эфферентные нарушения заключаются в расстройствах проведения сигналов из центра и их восприятия исполнительными структурами.

Эти расстройства могут приводить к нарушениям деятельности функциональных и физиологических систем организма, а при тяжёлых поражениях — к их распаду.

Типовые формы нарушений деятельности нервной системы

Типовые формы нарушений деятельности нервной системы представлены на рис..28-5.

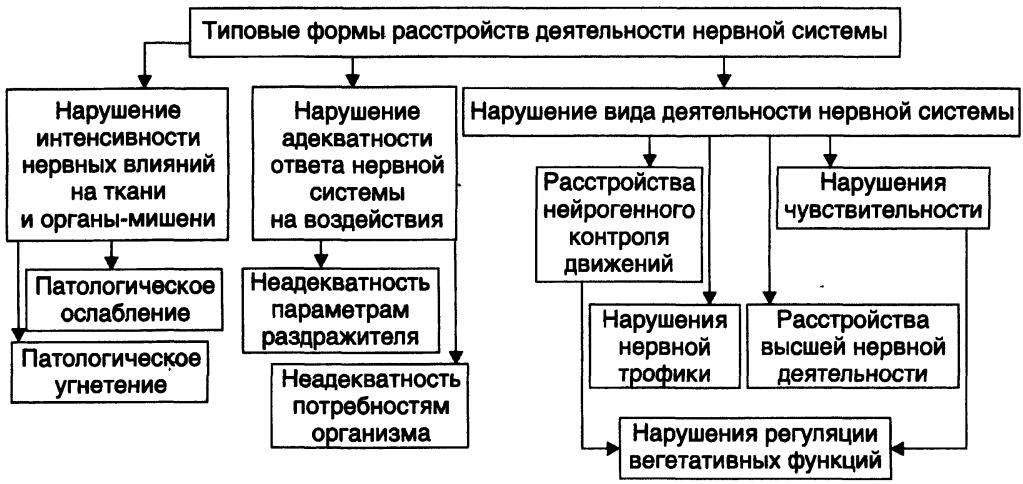


Рис. 28-5. Типовые формы расстройств деятельности нервной системы.

Всё многообразие типовых форм расстройств деятельности нервной системы подразделяют на три группы (по критериям зависимости от интенсивности нервных влияний на ткани и органы, адекватности ответа нервной системы на них и нарушенного вида нервной деятельности).

- По критерию интенсивности выделены патологическое усиление и патологическое ослабление нервных влияний на ткани и органы.
- По адекватности ответа нервной системы на воздействия говорят о фазовых состояниях.
- По критерию преимущественно нарушенного вида нервной деятельности выделяют нейрогенные расстройства движений, нарушения чувствительности, расстройства нервной трофики тканей мишеней, нарушения ВНД и вегетативных функций.

ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОСЛАБЛЕНИЕ НЕРВНЫХ ВЛИЯНИЙ

Патологическое ослабление нервного влияния на эффекторы возникает при нарушениях центрального или эфферентного звена нервной системы.

Причины.

К причинам возникновения патологического ослабления нервных влияний относятся органические повреждения и функциональные изменения центрального аппарата нервной регуляции, а также нарушения в эфферентном звене системы нервного контроля.

- Органические повреждения центрального аппарата: механическая травма головного и/или спинного мозга, а также органных и тканевых нервных образований (например, нервных сплетений кишечника, брюшной и грудной полости, малого таза и др.), воспалительные процессы (например, эн-

цефалит, менингит, неврит), опухоли (например, головного или спинного мозга и их оболочек), дегенеративные процессы (например, при боковом амиотрофическом склерозе, гибели нейронов коры при болезни *Альцхаймера*, стрионигральной дегенерации при атаксии и др.), нарушения кровообращения (чаще всего — ишемия, а также венозная гиперемия, стаз).

Возникающие при органических повреждениях нервных образований расстройства усугубляются развитием в нейронах вокруг очага повреждения состояния так называемого «охранительного торможения». Оно предотвращает или уменьшает дальнейшее нарастание патологических изменений в нейронах. Однако это увеличивает степень дефекта нервной функции. Например, при локальном нарушении кровообращения в двигательном анализаторе выраженность паралича определяется, с одной стороны, размером очага органического повреждения, а с другой — торможением деятельности близлежащих неповреждённых нейронов, что усиливает дефект регуляции движений. Со временем (по мере снятия охранительного торможения) двигательная функция может в какой-то степени восстановиться даже при сохранении структурных повреждений мозговой ткани.

- Функциональные изменения центрального аппарата нервной регуляции: снижение интенсивности возбудительного процесса (например, при наркозе) и гиперактивация ядер ЦНС, оказывающих тормозное влияние на эффекторы (например, в условиях чрезмерного повышения активации нейронов ретикулярной формации продолговатого мозга, оказывающей тормозное нисходящее влияние на структуры спинного мозга, развиваются расстройства движений, вплоть до парезов мышц, а также снижение чувствительности тканей. В основе этих феноменов лежит угнетение полисинаптических рефлексов в спинном мозге под влиянием тормозных стимулов от нейронов ретикулярной формации).

- Нарушения в эфферентном звене системы нервного контроля: травматическое прерывание (частичное или полное) проведения сигналов, расстройства проведения ПД по аксонам и/или аксонного транспорта, расстройства восприятия нервных воздействий клетками-мишенями (например, в условиях гипоксии, дисбаланса ионов, изменения числа и аффинности рецепторов к нейромедиаторам). Возникающий при значительном снижении или выпадении нервного контроля комплекс метаболических, нейромедиаторных и структурно-функциональных изменений в постсинаптических нейронах, тканях и органах получил название «денервационный синдром».

ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ УСИЛЕНИЕ НЕРВНЫХ ВЛИЯНИЙ

Патологическое усиление нервных влияний на эффекторные структуры развивается вследствие первичного и вторичного чрезмерного повышения уровня и/или длительности возбуждения нейронов.

- Первичное чрезмерное возбуждение. Причины: увеличение притока возбуждающей афферентации (например, при психогенном стрессе, болевом раздражении, повреждениях чувствительных нервов), пролонгирование действия возбуждающих нейромедиаторов (например, при повышенном выделении нейромедиатора в синаптическую щель, снижении процессов его разрушения и/или удаления), повышение чувствительности нейронов к возбуждающим сигналам (например, в результате избыточной деполяризации нейронов, вызванной увеличением содержания K^+ в межклеточном пространстве).

- Вторичное чрезмерное повышение интенсивности и/или продолжительности возбуждения нейронов, уже находившихся в состоянии повышенной активности, развивается в условиях деафферентации, уменьшения секреции нейромедиаторов, блокады постсинаптических рецепторов.

  † Деафферентация нейронов. Блокирует поступление тормозных сигналов к нейронам или нервным образованиям (например, перерезка в эксперименте ствола мозга между передним и задним четверохолмием по *Шеррингтону* вызывает характерный «феномен растормаживания» — децеребрационную ригидность).

  † Уменьшение выделения тормозных нейромедиаторов (например, при блокировании столбнячным токсином секреции глицина из вставочных нейронов спинного мозга приводит к развитию судорог).

  † Блокада постсинаптических рецепторов тормозных нейромедиаторов (например, блокирование стрихнином глициновых рецепторов вызывает развитие судорог).

Тормозные механизмы нервной системы весьма чувствительны к различным патогенным воздействиям. В связи с этим «феномен растормаживания» рассматривается как один из основных механизмов развития многих нарушений нервной деятельности.

Гиперактивация нервных структур может привести к формированию «застойных очагов возбуждения». Их функционирование проявляется различными нейропатологическими синдромами: приступами эпилептических судорог или болей (например, таламического болевого синдрома, фантомных болей). Образование таких очагов (например, в центрах гипоталамуса) может приводить к выраженным вегетативным расстройствам — артериальной гипертензии, полифагии, гиперсекреции желудка, аритмиям сердца и др.

ФАЗОВЫЕ СОСТОЯНИЯ

По критерию адекватности ответа нервной системы на различные воздействия выделены такие нарушения её деятельности, как фазовые состояния, развитие патологических рефлексов и снижение общей резистентности и степени адаптируемости организма к меняющимся условиям существования.

Фазовые состояния — нарушения адекватных соотношений между интенсивностью и/или характером («качеством») ответной реакции (условнорефлекторной или безусловнорефлекторной) и параметрами раздражителя, вызывающего данную реакцию. Ответы нервной системы в количественном или качественном отношениях не соответствуют ни параметрам раздражителя, ни потребностям организма.

- Причины.
  - † Генетически детерминированные патологические изменения на разных уровнях организации нервной системы. Так, конкордантность по рассеянному склерозу среди монозиготных близнецов превышает 50%, а у близких родственников (родителей, братьев и сестёр) риск возникновения этой болезни в 8 раз выше, чем в общей популяции. Это (наряду с влиянием факторов внешней среды) отражает взаимодействие нескольких генетических факторов между собой (так называемая полигенная зависимость).
  - † Приобретённые расстройства структурно-функциональной организации нервной системы (например, в условиях ишемии, роста опухолей, энцефалитов, интоксикаций).
- Последствия.
  - † Утрата сложившихся в процессе индивидуальной жизни межнейронных отношений, совокупностей нейронов или систем (функциональный распад нервной системы).
  - † Формирование патологических, не свойственных данному индивиду функциональных связей между нейронами и нервными образованиями («патологическая интеграция»), новых функциональных совокупностей нейронов и систем (образование «патологической системы»).
  - † Снижение пластичности и компенсаторно-приспособительных возможностей нервной системы в целом или отдельных её функциональных образований.
- Проявления.
  - † Развитие фазовых состояний. Фазовые состояния наиболее характерны для сферы ВНД и нейровегетативных реакций.

    Виды фазовых состояний.
    - ‡ Уравнительное. Характеризуется одинаковыми ответами нервных структур на воздействия разной интенсивности.
    - ‡ Средних раздражителей. Проявляется максимальным ответом только на раздражители средней интенсивности.
    - ‡ Парадоксальное. Характеризуется слабой реакцией или её отсутствием на сильный раздражитель, сохранением или усилением реакции на слабые раздражители.
    - ‡ Наркотическое. Проявляется последовательным выпадением реакций на слабые, а затем и на сильные раздражители.

‡ Тормозное. Характеризуется отсутствием реакции на любой раздражитель.

‡ Ультрапарадоксальное. Проявляется качественным изменением соотношения между характером раздражителя и вызываемой им реакцией. При этом состоянии негативные реакции развиваются в ответ на положительные раздражители, и наоборот.

Для фазовых состояний характерна также смена их во времени («временна́я мозаика») и в разных регионах нервной системы («пространственная мозаика»).

† Формирование патологических условных или (чаще) безусловных рефлексов.

† Снижение общей резистентности и степени адаптируемости организма к меняющимся условиям существования.

НЕЙРОГЕННЫЕ РАССТРОЙСТВА ДВИЖЕНИЙ

Нейрогенные расстройства движений характеризуются патологическими изменениями количества движений, их темпа и координации.

Классы нейрогенных расстройств движений

Выделены следующие классы типовых форм нейрогенных расстройств движения: гипокинезии, гиперкинезии, гиподинамии и атаксии.

- Гипокинезии — ограничение объёма и скорости произвольных движений.
- Гиперкинезии — выполнение избыточных непроизвольных движений.
- Гиподинамии — снижение двигательной активности и силы мышечных сокращений при движении.
- Атаксии — нарушение координации движений.

Анатомические системы регуляции движений

К системам, осуществляющим регуляцию движений, относятся пирамидная и экстрапирамидная системы, а также структуры, ответственные за регуляцию координации движений. Аксоны всех нисходящих путей заканчиваются исключительно на мотонейронах спинного мозга.

- Пирамидная система.

  † Нисходящие пути.

  ‡ Корково-спинномозговой путь передний (пирамидный путь передний, *tractus corticospinalis ventralis*) образован аксонами нейронов, расположенных в двигательной зоне коры [предцентральная извилина (*gyrus precentralis*)]. Волокна пути проходят через внутреннюю капсулу и в переднем канатике, заканчиваются в передних рогах, посегментно перекрещиваясь.

‡ Корково-спинномозговой путь латеральный (пирамидный путь латеральный, *tractus corticospinalis lateralis*) начинается в коре предцентральной извилины, проходит через внутреннюю капсулу и после перекреста в продолговатом мозге проходит в боковом канатике, заканчиваясь в передних рогах.

† Уровни (топика, от гр. *topos* — место) наиболее частого поражения нервных структур пирамидной системы, регулирующей функцию поперечнополосатых мышц и произвольные движения:

† тела нейронов центрального двигательного анализатора, расположенные преимущественно в предцентральной извилине двигательной зоны коры — пирамидные нейроны;

† корково-ядерные и корково-спинномозговые пути;

† вставочные клетки спинного мозга, через которые пирамидные нейроны влияют на мотонейроны передних рогов спинного мозга и черепных нервов;

† тела мотонейронов передних рогов спинного мозга и двигательных ядер черепных нервов, аксоны мотонейронов, нервно-мышечные синапсы.

• Экстрапирамидная система.

† Нисходящие пути.

‡ Красноядерно-спинномозговой путь (пучок *фон Монакова*, *tractus rubrospinalis*) — нисходящий проекционный путь экстрапирамидной системы, начинается от красного ядра, проходит в мозговом стволе и боковом канатике и заканчивается в передних рогах.

‡ Ретикулоспинальный путь (*tractus reticulospinalis*) — эфферентный путь экстрапирамидной системы; начинается в ретикулярной формации продолговатого мозга, заканчивается в передних рогах спинного мозга. Контролирует тонус скелетной мускулатуры и висцеральные двигательные функции (например, автоматизм дыхания).

† Уровни (топика) поражения нервных структур экстрапирамидной системы, регулирующих мускулатуру, обеспечивающую непроизвольные («автоматические») движения:

† нейроны коры (премоторная зона, поясная извилина и др.), подкорковых ядер стриопаллидарной системы, мозжечка, спинного мозга;

† проводящие пути стриопаллидарной системы (например, красноядерно-спинномозговой или ретикулоспинальный);

• Система координации движений.

Уровни (топика) поражения нервных структур, обеспечивающих координацию движений:

† тела нейронов лобной и височной областей коры головного мозга, ядер мозжечка;

† проводящие пути (от нейронов коры мозга и мозжечка к нейронам гипоталамуса, красного ядра среднего мозга, вестибулярных ядер, ретикулярной формации ствола мозга и др.);

† синаптические структуры.

Характеристика типовых форм расстройств движения

В этом разделе рассмотрено три класса типовых форм нейрогенных расстройств движения: гипокинезии, гиперкинезии и атаксии.

Гипокинезии — ограничения объёма, количества и скорости движений. Они, как правило, сочетаются со снижением двигательной активности и силы мышечных сокращений — гиподинамией.

• С учётом различных критериев выделяют несколько типов гипокинезий (рис. 28-6).

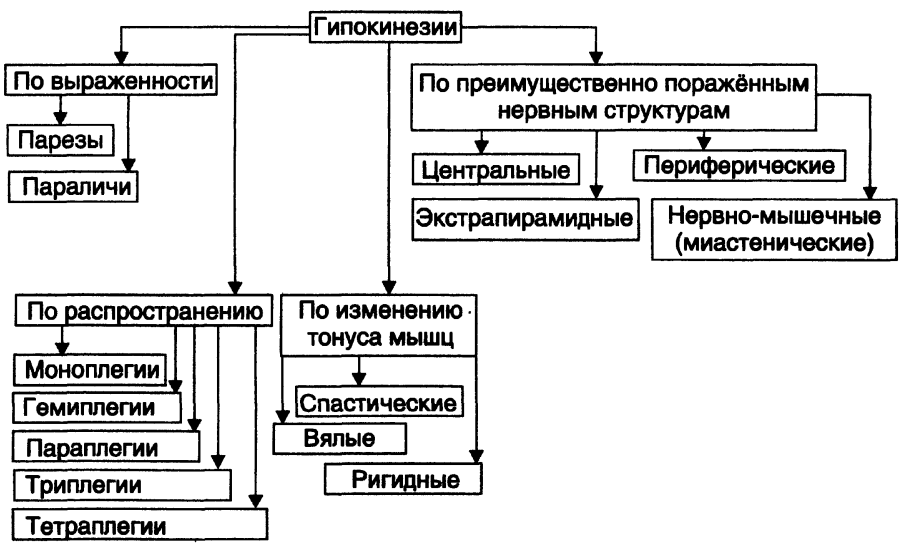


Рис. 28-6. Виды гипокинезий.

† В зависимости от выраженности нарушения движений выделяют парезы и параличи.

‡ Парез — уменьшение амплитуды, скорости, силы и количества произвольных движений.

‡ Паралич —полное отсутствие произвольных движений.

† В зависимости от распространённости (масштаба) расстройств движения выделяют различные плегии, от моно- до тетраплегии.

‡ Моноплегия — паралич или парез одной конечности (руки или ноги).

‡ Параплегия — паралич или парез обеих рук или обеих ног.

‡ Гемиплегия — паралич или парез левой или правой половины тела.

‡ Триплегия — паралич или парез трёх конечностей.

‡ Тетраплегии — паралич или парез рук и ног.

† В зависимости от изменения тонуса мышц различают спастические, ригидные и вялые формы гипокинезий.

‡ Спастические. Повышен тонус мышц, как правило, одной группы (например, сгибателей рук или разгибателей ног). Наблюдается при поражении центральных мотонейронов на любом участке кортико-спинального (пирамидного) пути.

‡ Ригидные. Длительно повышен тонус одной или нескольких групп мышц-антагонистов (например, отводящих и приводящих, сгибательных и разгибательных). В последнем случае (при одновременном повышении тонуса сгибателей и разгибателей) конечность или туловище длительно сохраняют приданную им позу (так называемая «восковидная ригидность», являющаяся следствием поражения экстрапирамидной системы).

‡ Вялые. Понижен тонус мышц в области иннервации повреждённого нервного ствола или центра (например, при поражении мотонейронов или передних корешков спинного мозга).

† В зависимости от преимущественно поражённых нервных структур выделяют центральные, периферические, экстрапирамидные и миастенические (нервно-мышечные) формы гипокинезий.

Центральные параличи и парезы

† Причины центрального (пирамидного, спастического) паралича или пареза.

‡ Поражение центральных — пирамидных — нейронов двигательного анализатора.

‡ Повреждение проводящих (кортико-спинальных) путей пирамидной системы.

† Проявления.

‡ **Гиперрефлексия** — повышение сегментарных сухожильных и периостальных рефлексов (увеличение амплитуды ответа и расширение зоны вызывания рефлекса).

‡ **Мышечная гипертония** — повышение тонуса мышц по спастическому типу. Обычно носит неравномерный характер (например, на руке тонус повышается преимущественно в приводящих мышцах плеча, сгибателях предплечья, а в ноге — разгибателях бедра и голени, приводящих мышцах бедра, сгибателях стопы). Со временем это может приводить к контрактурам — стойким ограничениям движений в суставах и необычным положениям конечностей.

‡ **Патологические рефлексы** (например, *Бабинского*, *Россолимо*, *Бехтерева*). Эти рефлексы подразделяют на разгибательные и сгибательные. Первые являются одним из наиболее ранних и постоянных проявлений

поражения пирамидного пути. Указанные признаки обусловлены повышением сегментарных рефлексов спинного мозга вследствие ослабления тормозных нисходящих влияний головного мозга.

‡ **Клонус** — высокая степень повышения сухожильно-мышечных рефлексов. Клонус проявляется серией быстрых ритмичных сокращений отдельных мышц, развивающихся спонтанно или в ответ на раздражение самой мышцы либо её сухожилия (примером может служить клонус мышц надколенника, стопы, кисти, подбородка).

‡ **Синкинезии** — непроизвольные содружественные мышечные сокращения и движения, возникающие в парализованной конечности при осуществлении произвольных движений другой конечностью или иной частью тела. Синкинезии осуществляются при участии пирамидной системы, мозжечка, спинного мозга.

Периферические параличи и парезы

† Причины периферического (вялого, атрофического) паралича или пареза: первичные (наследуемые или врождённые) и приобретённые поражения периферических мотонейронов (клеток передних рогов спинного мозга, ядер черепных нервов).

Приобретённые параличи и парезы развиваются в результате дегенеративных изменений (например, при боковом амиотрофическом склерозе), при воспалении (например, при полиомиелите, энцефалите), интоксикации нейротропными ядами (например, ботулиническим, дифтерийным), механической травме и при нарушениях нервно-мышечной передачи (например, при ботулизме, миастениях, действии ядов, токсинов, аминогликозидных антибиотиков и др.).

† Проявления.

‡ Снижение мышечного тонуса (гипотония). Мышцы на ощупь дряблые, вялые.

‡ Избыточность пассивных движений в парализованной конечности.

‡ Гипо- или арефлексия — снижение или отсутствие сегментарных рефлексов: сухожильных, надкостничных, кожных и др.

‡ Гипо- или атрофия мышц. Формируется вследствие длительного бездействия мышц, а также в результате выпадений нейротрофических влияний на них.

‡ Дегенерация мышечных волокон с замещением их жировой и соединительной тканью.

‡ Снижение возбудимости мышц. Развивается в связи с дистрофией (реакция «перерождения» мышцы).

Экстрапирамидные параличи и парезы

† Причина: поражение экстрапирамидной системы.

† Проявления.

‡ Повышение тонуса мышц по ригидному типу. При этом отмечается примерно одинаковое одновременное повышение тонуса сгибателей и разгибателей, пронаторов и супинаторов.

‡ Ригидность мышц (ригидный паралич).

‡ Появление постуральных, позотонических рефлексов. Они наблюдаются при изменении позы тела (например, нистагм глаз или головы при вращении телом).

‡ Каталепсия — длительное застывание туловища или конечности в приданном положении, снижение темпа и координации движений.

‡ В отличие от центральных параличей, при экстрапирамидных не наблюдается патологических рефлексов и выраженной гиперрефлексии.

Миастенические гипокинезии

К нервно-мышечным (миастеническим, синаптическим) гипокинезиям относятся миастения тяжёлая псевдопаралитическая (*myasthenia gravis*) и другие миастенические синдромы (в частности, *Ламберта—Итона*).

† Причина: нарушение синаптической передачи в холинергических нервно-мышечных синапсах — от терминалей двигательных нервных волокон к скелетным мышечным волокнам.

† Механизмы.

‡ Блокада постсинаптических холинорецепторов АТ к α-СЕ. Ig фиксируются на постсинаптической мембране мышечного волокна и тем самым препятствуют взаимодействию ацетилхолина с холинорецептором.

‡ Снижение ответа мышечного волокна на ацетилхолин в связи с уменьшением чувствительности (гипосенситизацией) холинорецепторов.

† Проявления: мышечная слабость (миастения) разной степени выраженности, быстрая утомляемость мышц при физической нагрузке.

• **Гиперкинезии**

Гиперкинезы — увеличение объёма и количества непроизвольных движений — развиваются вследствие поражения нейронов различных структур головного мозга (экстрапирамидной системы, таламуса, субталамического ядра, зубчатого ядра мозжечка, красного ядра, коры и их систем связи).

С учётом различных критериев выделяют несколько типов гиперкинезий (рис. 28-7).

† В зависимости от локализации поражённых структур мозга выделяют корковые, подкорковые и стволовые гиперкинезии.

† В зависимости от распространённости процесса различают общие (генерализованные, с вовлечением нескольких или большинства групп мышц) и местные (локальные, характеризующиеся непроизвольным сокращением отдельных мышц или их волокон) гиперкинезы.

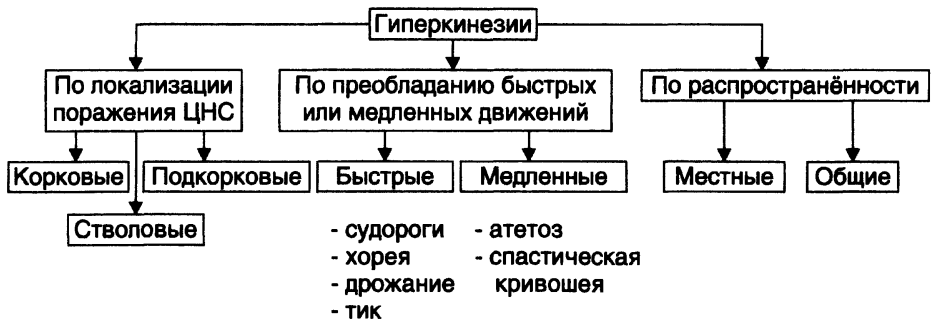


Рис. 28-7. Виды гиперкинезии.

† В зависимости от преобладания фазных (быстро сменяющихся) или тонических (медленных) компонентов сокращения различают быстрые и медленные гиперкинезы.

Быстрые гиперкинезии

К быстрым гиперкинезам относят судороги, хорею, дрожания (тремор) и тики.

† **Судороги** — внезапно возникающие, приступообразные или постоянные непроизвольные сокращения мышц различной интенсивности, продолжительности и распространённости. Выделяют клонические, тонические и смешанные судороги.

‡ Клонические. Кратковременные и нерегулярные сокращения отдельных групп мышц, следующие друг за другом через сравнительно небольшие промежутки времени. Возникают чаще всего в результате чрезмерного возбуждения коры больших полушарий или поражения структур пирамидной системы. Распространённые выраженные клонические судороги обозначают как конвульсии.

‡ Тонические. Длительные (до нескольких десятков секунд) мышечные сокращения, в результате которых происходит «застывание» туловища или конечностей в различных вынужденных положениях. Развиваются при чрезмерном возбуждении подкорковых структур и некоторых видах интоксикации (например, алкогольной, столбнячной, окисью углерода). При столбняке может развиться опистотонус.

‡ Смешанные (клонико-тонические, тонико-клонические). Наблюдаются при коматозных и шоковых состояниях (например, при диабетической, печёночной или уремической коме; ожоговом или анафилактическом шоке).

† **Хорея** — беспорядочные, быстрые, неритмичные, насильственные сокращения различных групп мышц. Наблюдается при длительной ишемии мозга (например, его сосудов), атеросклеротическом поражении, ревматическом энцефалите, черепно-мозговых травмах. Может иметь наследственное происхождение (например, хорея *Хантингтона*).

† **Тремор** — гиперкинез дрожательного типа. Характеризуется непроизвольными, стереотипными ритмическими колебательными движениями тела или его частей в результате повторяющихся сокращений и расслаблений мышц.

Возникает преимущественно при поражении ствола мозга. Наблюдается при органических поражениях головного мозга (рассеянном склерозе, болезни *Уилсона–Коновалова*, энцефалите, расстройстве кровоснабжения), экзогенной интоксикации организма (алкоголем, ртутью, морфином).

† **Тик** — быстрые непроизвольные стереотипные сокращения мышцы или групп мышц, обусловливающие насильственные движения (например, мигание, прищуривание глаз, жестикуляция). Наблюдаются в основном при поражении экстрапирамидной системы в результате энцефалита, интоксикаций, в том числе ЛС (например, при употреблении психофармакологических средств), а также при некоторых психических расстройствах.

Медленные гиперкинезии

Медленные гиперкинезы представлены атетозом и спастической кривошеей.

† **Атетоз** — непроизвольные стереотипные, медленные червеобразные вычурные движения, возникающие в результате одновременной длительной активации мышц агонистов и антагонистов. Чаще всего поражаются дистальные отделы конечностей пальцев рук и стоп. Развиваются при поражении стриарной системы (хвостатого ядра, скорлупы) при энцефалите, нарушениях мозгового кровообращения, черепно-мозговых травмах, опухолях подкорковых отделов головного мозга.

† **Спастическая кривошея** — деформация шеи и неправильное положение головы (наклон в одну сторону) в результате длительного нейрогенного сокращения — спазма мышц шеи. Нейрогенная кривошея наблюдается в результате поражения головного мозга (например, при отёке, кровоизлиянии, опухоли) в области *tentorium cerebelli*, заднего мозга. Нередко является результатом родовой травмы (ротационного подвывиха I шейного позвонка) у детей.

• **Атаксии**

Атаксии — локомоторные расстройства, характеризующиеся нарушением пространственной и временно́й координации произвольных движений. При этом сила мышц практически не изменена. Координация движений достигается при взаимодействии различных структур: мозжечка, спинного мозга, лобных отделов коры головного мозга, среднего мозга, таламуса, лабиринта.

---

† Причины: поражение путей проприоцептивной чувствительности (с развитием сенситивной атаксии), повреждение мозжечка (с развитием мозжечковой атаксии), поражение лобной и височной областей коры головного мозга (с развитием корковой атаксии), повреждение вестибулярного аппарата (с развитием вестибулярной атаксии).

† Виды атаксий. По локализации основного поражения различают несколько видов атаксий (рис. 28-8).

‡ Сенситивная атаксия (заднестолбовая).

§ Развивается вследствие недостаточности или отсутствия афферентных сигналов от нервных окончаний в мышцах или сухожилиях о положении отдельных

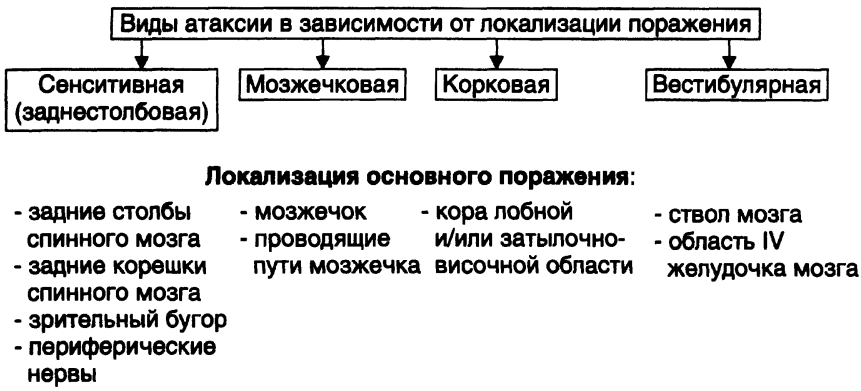


Рис. 28-8. Виды атаксии в зависимости от локализации поражения.

частей тела, степени сокращений мышц, скорости их движений, сопротивлений этим движениям.

§ Является результатом поражения задних столбов спинного мозга, задних его корешков, зрительного бугра, периферических нервов.

§ Наблюдается при сухотке спинного мозга, полиневритах, сирингомиелии, фуникулярном миелозе.

§ При выраженной сенситивной атаксии затруднено выполнение даже самых простых движений, затрудняется ходьба (она становится беспорядочной и резко ухудшается при выключении зрительного контроля за передвижением).

‡ Мозжечковая атаксия. Наблюдается при поражении мозжечка и/или его проводящих путей.

‡ Корковая атаксия. Является результатом повреждения нейронов лобной или височной зоны коры большого мозга.

‡ Вестибулярная (лабиринтная) атаксия. Возникает, например, при энцефалитах, опухолях, в области ствола мозга или IV желудочка.

† Проявления.

‡ Нарушение координации и равновесия в положении стоя и сидя (статическая форма).

‡ Нарушение выполнения различных произвольных движений конечностями, особенно руками (динамическая форма).

‡ Расстройство координации преимущественно при стоянии и ходьбе (статико-локомоторная форма).

НАРУШЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Нейрогенные нарушения чувствительности, как простой (тактильной, температурной, проприоцептивной, болевой), так и сложной (чувства локализации,

дискриминации, стереогноза) имеют в основе повреждение соматосенсорного анализатора.

Анатомические пути

Все виды чувствительности формируются при раздражении чувствительных нервных окончаний кожи, слизистых оболочек, мышц, суставов, сухожилий, внутренних органов. Информация об этом передается по периферическим отросткам первичных чувствительных нейронов (спинномозговых узлов и чувствительных нейронов черепных нервов) и далее по их центральным отросткам к вставочным нейронам или непосредственно в составе восходящих путей.

- **Первичные чувствительные нейроны**. Популяция этих нервных клеток в спинномозговых узлах гетерогенна. Малые нейроны содержат вещество Р, соматостатин и холецистокинин; половина всех нейронов — глутамин. От 35 до 65% малых нейронов содержит одновременно вещество Р и глутамин. 20% нейронов спинномозговых узлов передаёт возбуждение со своих центральных отростков на нейроны спиноталамического пути при помощи нейромедиатора пептидной природы — вещества Р.

  † Малые нейроны специализированы на передаче болевой (высокопороговые механорецепторы) и температурной чувствительности.

  Вещество Р участвует в передаче болевых стимулов в качестве возбуждающего нейромедиатора в синапсах между центральными отростками чувствительных нейронов спинномозгового узла и перикарионами нейронов спиноталамического пути. Блокирование секреции вещества Р и снятие болевых ощущений реализуются через рецепторы опиоидных пептидов, встроенных в мембрану терминали центрального отростка чувствительного нейрона (пример феномена пресинаптического торможения). Источник опиоидного пептида энкефалина — вставочный нейрон.

  † Промежуточные нервные клетки передают информацию от тактильных чувствительных нервных окончаний.

  † Крупные нервные клетки передают в ЦНС информацию о длине мышцы и мышечном тонусе. Их периферические отростки заканчиваются в мышечных веретенах (афференты Iα) или сухожильных органах *Гольджи* (афференты Iβ). Центральные отростки входят в спинной мозг и образуют синапсы со вставочными нейронами (афференты Iα и Iβ) и мотонейронами (только афференты Iα).

- **Восходящие пути** образованы центральными отростками чувствительных нейронов спинномозговых узлов и аксонами вставочных нейронов спинного мозга.

  Проводящие пути проприоцептивной и тактильной чувствительности — центральные отростки чувствительных нейронов спинномозговых узлов, они формируют тонкий пучок (*Голля*, *fasciculus gracilis*) и клиновидный пучок (*Бурдаха*, *fasciculus cuneatus*). Эти пучки проходят в заднем канатике и заканчиваются в ядрах продолговатого мозга.

† Аксоны вставочных нейронов образуют несколько восходящих путей.

‡ Тактильные и прессорные ощущения от механорецепторов кожи проводит вентральный спиноталамический путь (*tractus spinothalamicus ventralis*) — проекционный афферентный путь, проходящий в переднем канатике. Центральные отростки первичных чувствительных нейронов вступают через задние корешки в задние канатики, где поднимаются на 2—15 сегментов и образуют синапсы с нейронами задних рогов. Аксоны этих нейронов переходят на противоположную сторону в составе передней спайки и проходят далее в передней периферической зоне переднебоковых канатиков. Отсюда волокна пути восходят к заднелатеральному вентральному ядру таламуса вместе с латеральным спиноталамическим путём.

‡ Главный путь проведения болевой и температурной чувствительности — латеральный спиноталамический путь (*tractus spinothalamicus lateralis*) — проекционный афферентный путь, проходящий в боковом канатике. Периферическими рецепторами являются свободные нервные окончания кожи. Центральные отростки псевдоуниполярных нейронов спинномозговых узлов входят в спинной мозг через латеральные отделы задних корешков и, поднявшись в спинном мозге на 1—2 сегмента, образуют синапсы с нейронами *роландова студенистого* вещества. Аксоны этих нейронов фактически образуют латеральный спиноталамический путь. Они идут через переднюю спайку на противоположную сторону и поднимаются в латеральных отделах боковых канатиков. Спиноталамические пути проходят через ствол мозга и заканчиваются в вентролатеральных ядрах таламуса.

‡ Проекционные афферентные проприоцептивные пути мозжечка — передний спиномозжечковый путь (*tractus spinocerebellaris anterior*) и задний спиномозжечковый путь (пучок *Флексига*, *tractus spinocerebellaris posterior*). По спиномозжечковым путям в мозжечок поступает информация о всех афферентных сигналах глубокой чувствительности и о всех изменениях мышечного тонуса, что необходимо для координации произвольных движений.

‡ Проекционный восходящий путь общей чувствительности — спинопокрышечный (спинотектальный) путь (*tractus spinotectalis*) — проходит в переднем канатике, стволе головного мозга и заканчивается в нижнем и верхнем холмиках крыши среднего мозга противоположной стороны.

‡ Путь поступления афферентной информации соматических и висцеральных рефлексов — спиноретикулярный путь (*tractus spinoreticularis*) — пучок восходящих волокон бокового канатика, оканчивающийся в ретикулярной формации продолговатого мозга, моста и среднего мозга.

Типовые формы расстройств чувствительности

Нарушения чувствительности классифицируют по нескольким критериям (рис. 28-9).

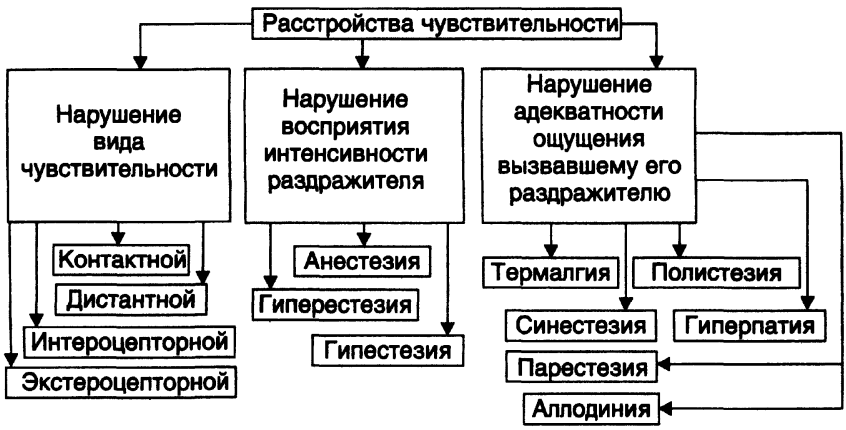


Рис. 28-9. Типовые формы расстройств чувствительности.

- В зависимости от вида нарушенной чувствительности и по расположению чувствительного нервного окончания выделены расстройства контактной и дистальной, экстероцепторной и интероцепторной чувствительности.
  - † Контактные виды (например, расстройства тактильной, болевой, температурной чувствительности).
  - † Дистантные виды (например, расстройства периферического отдела зрительного, слухового, обонятельного анализаторов).
  - † Нарушение экстероцепторной чувствительности (например, в связи с поражением чувствительных нервных окончаний кожи и слизистых оболочек).
  - † Расстройство интероцепторной чувствительности (например, в результате поражения висцерорецепторов, проприорецепторов).
- В зависимости от нарушения восприятия интенсивности ощущения выделены анестезия, гипестезия и гиперестезия.

† Анестезия и гипестезия

Гипестезия — снижение, анестезия — полная потеря чувствительности или отдельных её разновидностей. Виды гипестезии и анестезии приведены на рис. 28-10.

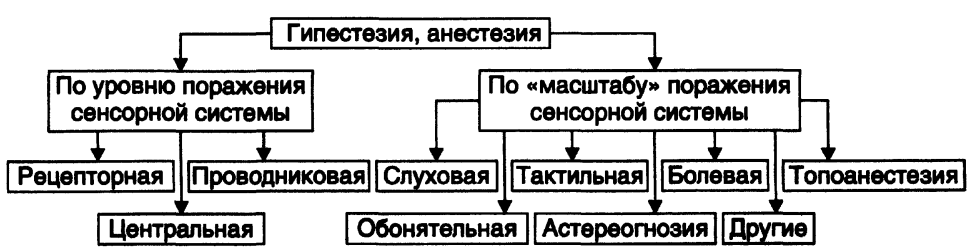


Рис. 28-10. Виды гипестезии, анестезии.

‡ Виды.

§ Рецепторная. Снижается или утрачивается чувствительность, соответствующая поражённому чувствительному нервному окончанию (например, температурная, тактильная, зрительная, слуховая).

§ Проводниковая. Снижается или утрачивается чувствительность при поражении:

- периферических нервных стволов (страдают все виды чувствительности в области иннервации);
- левой или правой половины спинного мозга (синдром *Броун-Секара*);
- проводящих путей спинного или головного мозга: нарушаются различные виды чувствительности в зависимости от локализации поражения (повреждение задних столбов спинного мозга сопровождается снижением или утратой проприоцептивной и тактильной чувствительности; поражение волокон медиальной петли сочетается с утратой восприятия скорости и направления движения конечностей, вибрации и тяжести поднимаемого груза, раздельного ощущения прикосновения в разных точках тела — дискриминационная чувствительность).

§ Центральная. Снижается или утрачивается чувствительность при:

- поражении нейронов постцентральной извилины коры большого мозга (на противоположной стороне тела теряется дискриминационная чувствительность, ощущение положения конечности в пространстве, формы и массы предметов);
- повреждении теменной доли большого мозга (развивается синдром аморфосинтеза — нарушения восприятия формы тела, его положения в пространстве; при этом пациент не может самостоятельно одеться, причесаться, побриться, он может даже «игнорировать» наличие противоположной половины тела или патологических процессов в данном регионе).

§ Тотальная. Наблюдается при поражении корешков и нейронов спинномозгового узла, медиальной петли, внутренней капсулы, задней центральной извилины. В результате утрачиваются все виды чувствительности.

§ Парциальная. Развивается в результате повреждения задних рогов, задних и/или боковых столбов спинного мозга, медиальных отделов продолговатого мозга. При этом нарушаются отдельные виды чувствительности.

‡ Примеры.

§ Тактильная гипо- или анестезия — снижение или потеря ощущения, возникающего при прикосновении к предмету или предмета к телу.

§ Болевая гипо- или аналгезия.

§ Топогипо- или анестезия — снижение или утрата чувства определения места действия раздражителя.

§ Астереогнозия — потеря чувства восприятия предметов при их ощупывании (способность воспринимать отдельные их качества сохраняется).

§ Термогипоанестезия — снижение или утрата температурной чувствительности.

§ Слуховая гипо- или анестезия.

‡ Причины.

§ Снижение или утрата чувствительности нервных окончаний (гипо- или десенситизация).

§ Уменьшение количества рецепторов на клеточных мембранах (например, вследствие нарушения экспрессии генов, контролирующих их синтез).

§ Повреждение проводящих афферентных путей (например, в результате диабетической полиневропатии, интоксикации алкоголем, ртутью, свинцом, невритов).

§ Повреждение нейронов сенсорных систем (например, задних или боковых столбов спинного мозга, таламуса, теменной доли, задней центральной извилины).

Указанные изменения чаще всего являются результатом травм нервной системы, дегенеративных изменений в ней (например, при сирингомиелии, прогрессирующей невральной амиотрофии), опухолей головного и спинного мозга, нарушений мозгового кровообращения, врождённого нарушения развития проводящих афферентных путей и/или нейронов сенсорных систем, энцефалитов.

† **Гиперестезия**

Гиперестезия — повышение чувствительности к действию раздражителя. В зависимости от распространённости («масштаба») поражения нервной системы выделены тотальные и парциальные виды гиперестезии.

Причины.

‡ Повышение чувствительности нервных окончаний (гиперсенситизация, рецепторная гиперестезия). Это наблюдается при патологии кожи и слизистых оболочек (например, при ранах, ожогах, опоясывающем герпесе).

‡ Повышение возбудимости нейронов сенсорной системы (центральная гиперестезия): главным образом сенсорных полей коры мозга, гиппокампа, ядер миндалевидного комплекса и др. Это происходит, например, при неврозах, некоторых формах психических расстройств, энцефалитах.

• **Дизестезии.** В зависимости от нарушения адекватности ощущения вызвавшему его раздражителю развиваются дизестезии.

† Виды дизестезий.

‡ Термалгия — восприятие холодового и теплового воздействия как болевого.

‡ Полистезия — ощущение действия множества раздражителей при воздействии одного реального фактора (например, ощущение жжения, покалывания и давления при уколе кожи иглой).

‡ Аллодиния — восприятие неболевого воздействия как болевого.

‡ Гиперпатия — чрезмерная боль, возникающая при действии различных раздражителей, в том числе неболевых (например, поглаживание), сочетающаяся с потерей чувства точной локализации их действия.

‡ Парестезия — тактильные неболевые, необычные по характеру ощущения (в виде чувства онемения, одеревенения, ползания «мурашек», покалывания). Возникают без явного раздражителя. Наиболее частые причины: ишемия тканей, охлаждение их, патологические процессы, поражающие задние корешки спинного мозга (например, спинная сухотка — поздняя форма нейросифилиса).

‡ Синестезия — вид иллюзорного восприятия — возникновение нескольких ощущений при раздражении одного органа чувств. Примерами могут быть «цветной слух», «цветное зрение», «цветное обоняние». При синестезии раздражение одного органа чувств (зрения, обоняния, слуха), наряду со специфическим для него ощущением, вызывает и другие, характерные для других органов чувств (например, ощущение звука при восприятии света — «цветной слух»; ощущение разных цветов при взгляде на черный рисунок — «цветное зрение»; ощущение *окрашенных* запахов — «цветное обоняние»). В основе данной разновидности синестезий лежат иррадиация возбуждения с нервных структур одной сенсорной системы на другую.

Виды синестезий.

§ Сегментарные. Возникают в области иннервации данного сегмента спинного мозга или черепных нервов (например, ощущение боли в области левой лопатки при приступе стенокардии или инфаркте миокарда).

§ Проводниковые. Воспринимаются в участках иннервации данного нервного ствола (например, ощущение боли в ампутированной конечности — фантомные боли).

В патологии синестезии проявляются ощущениями, возникающими за пределами области действия раздражителя или развития патологического процесса.

Общие механизмы расстройств чувствительности

Общие механизмы расстройств чувствительности представлены на рис. 28-11.

Расстройства чувствительности развиваются на уровне чувствительных нервных окончаний, проводящих путей и центральных структур.

• Чувствительные нервные окончания.

На уровне регистрации болевых раздражителей наблюдаются изменения чувствительности и/или числа воспринимающих приборов. Изменения (повышение, снижение) порога чувствительности происходят, например, при повторном и/или длительном воздействии, а также в условиях гипоксии

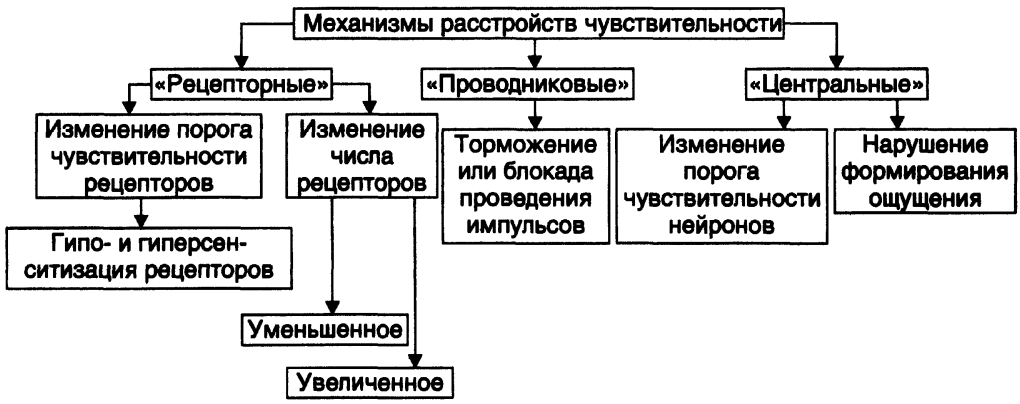


Рис. 28-11. Общие механизмы расстройств чувствительности.

или гипотермии; при увеличении K^+ во внеклеточной среде и/или внутриклеточного Na^+.

- Проводящие пути.

На уровне проводящих путей возможны торможение или полный блок проведения импульсации. Эти изменения развиваются при повреждении проводников и разных структур спинного мозга.

† Нервные стволы. Их повреждение чаще всего наблюдается при интоксикациях алкоголем, ртутью, свинцом, солями тяжёлых металлов, гиповитаминозах, СД, инфекционных, аллергических, иммуноагрессивных процессах. Травматический разрыв нерва вызывает потерю всех видов чувствительности в области иннервации. На конечностях, например, возникает дистальный тип расстройств чувствительности по типу «перчаток» или «чулок».

† Задние корешки спинного мозга. Их повреждение сопровождается расстройством кожной чувствительности по сегментарному типу: образуются характерные «полосы» нарушений — круговые на туловище и продольные — на конечностях. Раздражение корешков спинного мозга характеризуется болями и парестезиями.

† Задние рога спинного мозга. При их повреждении развиваются расстройства чувствительности по сегментарному типу (как и при поражении задних корешков). При этом развивается температурная и болевая анестезия. Однако, в отличие от корешковых поражений, глубокая чувствительность сохраняется. Такие расстройства чувствительности называются диссоциированными.

† Боковые столбы спинного мозга. При их повреждении происходит выпадение болевой и температурной чувствительности на противоположной стороне и ниже места поражения. При поперечном повреждении половины спинного мозга развивается синдром *Броун-Секара*.

- Центральные структуры сенсорной системы.

На уровне центральных структур сенсорной системы нарушения чувствительности возможны вследствие изменения порога чувствительности нейронов и/или искажений формирования ощущений. Эти изменения происходят, например, при повреждении зрительного бугра и коры больших полушарий мозга.

† Ядра таламуса. При их повреждении происходит перекрестное снижение или выпадение всех видов чувствительности (гемианестезия). Вследствие потери мышечно-суставной чувствительности развивается контралатеральная сенситивная атаксия. Патологические процессы в области зрительного бугра нередко вызывают ощущения так называемых «таламических болей» в проекции противоположной половины тела. Эти боли отличаются высокой интенсивностью, разлитостью и резистентностью к аналгезирующим средствам.

† Чувствительные области коры большого мозга (затылочная, теменная, височная, инсулярная и стриарная области, постцентральная извилина и др.). Их повреждение вызывает перекрестное ослабление или выпадение соответствующих видов чувствительности (зрения, слуха, вкуса, тактильных, температурных, болевых и др.).

Например, при патологических процессах в задней центральной извилине нарушается болевая, температурная и частично тактильная чувствительность на ограниченных участках (лица, рук и др.). Поражение верхней теменной доли приводит по преимуществу к нарушению более сложных видов чувствительности — локализации конечностей, ощущения рельефа предмета, мышечно-суставного чувства.

БОЛЬ

Боль — особый вид чувствительности, формирующийся под действием патогенного раздражителя, характеризующийся субъективно неприятными ощущениями, а также существенными изменениями в организме, вплоть до серьёзных нарушений его жизнедеятельности и даже смерти.

Значение боли

Боль может иметь сигнальное и патогенное значение.

• Сигнальное значение боли.

Ощущение боли вызывают самые различные агенты, но их объединяет общее свойство — реальная или потенциальная опасность повредить организм. В связи с этим болевой сигнал обеспечивает мобилизацию организма для защиты от патогенного агента и охранительное ограничение функции затронутого болью органа.

† Мобилизация организма для защиты от патогенного агента. Например, происходят активация фагоцитоза и пролиферации клеток, из-

менения центрального и периферического кровообращения и др. Важна и защитная поведенческая реакция на боль, направленная либо на «уход» от действия повреждающего фактора (например, отдёргивание руки), либо на его ликвидацию (извлечение из кожи инородного тела и т.п.).

† Ограничение функции органа или организма в целом. Например, болевое ощущение при инфаркте миокарда сопровождается страхом смерти. Это заставляет пациента значительно ограничить двигательную активность. А это в свою очередь существенно снижает гемодинамическую нагрузку на повреждённое сердце.

- Патогенное значение боли.

Боль нередко является причиной и/или компонентом патогенеза различных болезней и болезненных состояний (например, боль в результате травмы может вызвать шок и потенцировать его развитие; боль при воспалении нервных стволов обусловливает нарушение функции тканей и органов, развитие общих реакций организма: повышение или снижение АД, нарушение функции сердца, почек).

Причины боли

Боль вызывают физические, химические и биологические факторы.

- Физические (например, механическая травма, повышенная или пониженная температура, высокая доза УФ, электрический ток).
- Химические (например, попадание на кожу или слизистые оболочки сильных кислот, щелочей, окислителей; накопление в ткани солей кальция или калия).
- Биологические (например, высокая концентрация кининов, гистамина, серотонина).

Виды боли

Различают протопатическую и эпикритическую боль (болевую чувствительность), их свойства приведены в табл. 28-1.

- Эпикритическая («быстрая», «первая», «предупредительная») боль возникает в результате воздействия раздражителей малой и средней силы.
- Протопатическая («медленная», «тягостная», «древняя») боль возникает под действием сильных, «разрушительных», «масштабных» раздражителей.

Только сочетанная — и протопатическая, и эпикритическая — чувствительность даёт возможность тонко оценить локализацию воздействия, его характер и силу.

Таблица 28-1. Сравнительная характеристика эпикритической и протопатической боли

Свойство боли	Эпикритическая боль	Протопатическая боль
Источник раздражителя	Кожа, слизистые оболочки	Внутренние органы и ткани
Латентный период	Короткий	Длительный
Продолжительность после устранения раздражителя	Быстро прекращается	Долго сохраняется
Тип проводящего волокна	Миелиновые, тип А	Безмиелиновые, тип С
Порог восприятия	Низкий	Высокий
Локализованность	Точная	Диффузная

Примечание. Характеристики разных типов нервных волокон приведены в статье «Волокно нервное» в приложении «Справочник терминов».

Механизмы формирования боли

Различают механизмы формирования боли (ноцицептивная система) и механизмы контроля чувства боли (антиноцицептивная система). Чувство боли формируется на разных уровнях ноцицептивной системы: от воспринимающих болевые ощущения чувствительных нервных окончаний до проводящих путей и центральных нервных структур.

- Воспринимающий аппарат.
  - † Считают, что болевые (ноцицептивные) раздражители воспринимаются свободными нервными окончаниями (они способны регистрировать воздействия разных агентов как болевые). Вероятно, существуют и специализированные ноцицепторы — свободные нервные окончания, активизирующиеся только при действии ноцицептивных агентов (например, капсаицина).
  - † Сверхсильное (зачастую разрушающее) воздействие на чувствительные нервные окончания других модальностей (механо-, хемо-, терморецепторы и др.) также может привести к формированию ощущения боли.
  - † Алгогены — патогенные агенты, вызывающие боль, — приводят к высвобождению из повреждённых клеток ряда веществ (их нередко называют медиаторами боли), действующих на чувствительные нервные окончания. К алгогенам относят кинины (главным образом брадикинин и каллидин), гистамин (вызывает чувство боли при его подкожном введении даже в концентрации $1 \cdot 10^{-18}$ г/мл), высокая концентрация H^+, капсаицин, вещество Р, ацетилхолин, норадреналин и адреналин в нефизиологических концентрациях, некоторые Пг.
- Проводящие пути.
  - † Спинной мозг.
    - ‡ См. раздел «Нарушения чувствительности» (подраздел «Анатомические пути») главы 28.

‡ Афферентные проводники боли проникают в спинной мозг через задние корешки и контактируют с вставочными нейронами задних рогов. Считают, что проводники эпикритической боли оканчиваются в основном на нейронах пластинок I и V, а протопатической — в *роландовом* веществе (*substantia gelatinosa*) пластинок III и IV.

‡ В спинном мозге возможна конвергенция возбуждения для разных видов болевой чувствительности. Так, С-волокна, проводящие протопатическую боль, могут контактировать с нейронами спинного мозга, воспринимающими эпикритическую боль от рецепторов кожи и слизистых оболочек. Это приводит к развитию феномена сегментарной («отражённой») кожно-висцеральной боли (ощущение боли в участке тела, отдалённом от истинного места болевой импульсации).

Примерами иррадиации боли могут служить ощущения «ложной» боли:

§ в левой руке или под левой лопаткой при приступе стенокардии или при инфаркте миокарда;

§ под правой лопаткой при прохождении (выходе) конкремента по желчевыводящим путям;

§ над ключицей при остром гепатите или раздражении париетальной брюшины;

§ в паховой области при наличии конкремента в мочеточнике.

Возникновение указанных сегментарных кожно-висцеральных («отражённых») болей обусловлено сегментарной структурой иннервации поверхности тела и внутренних органов афферентами спинного мозга.

† Восходящие пути спинного мозга.

‡ См. раздел «Нарушения чувствительности» (подраздел «Анатомические пути») главы 28.

‡ Проводники эпикритической боли переключаются на нейронах пластинок I и V, перекрещиваются и восходят в таламус.

‡ Проводники протопатической боли переключаются на нейронах задних рогов, частично перекрещиваются и восходят в таламус.

† Проводящие пути головного мозга.

‡ Проводники эпикритической боли проходят в стволе мозга экстралемнисковым путём, значительная их часть переключается на нейронах ретикулярной формации, а меньшая — в зрительных буграх. Далее формируется таламокортикальный путь, заканчивающийся на нейронах соматосенсорной и моторной областей коры.

‡ Проводники протопатической боли также проходят экстралемнисковым путём ствола мозга к нейронам ретикулярной формации. Здесь формируются «примитивные» реакции на боль: настораживание, подготовка к «уходу» от болевого воздействия и/или устранению его (отдёргивание конечности, отбрасывание травмирующего предмета и т.п.). При этом нейроны ретикулярной формации генерируют импульсацию с частотой 4—6 Гц. Эти

импульсы оказывают активирующее влияние на кору и способствуют формированию интегративного чувства боли. Далее пути распространяются к различным областям мозга: к нейронам таламуса, гипоталамуса, миндалевидного комплекса и др. Это обусловливает системный ответ организма на болевой стимул, включающий вегетативный, двигательный, эмоциональный, поведенческий компоненты.

- Центральные нервные структуры.

  † Эпикритическая боль является результатом восхождения болевой импульсации по таламокортикальному пути к нейронам соматосенсорной зоны коры большого мозга и возбуждения их. Субъективное ощущение боли формируется именно в корковых структурах.

  † Протопатическая боль развивается в результате активации главным образом нейронов переднего таламуса и гипоталамических структур.

  † Целостное ощущение боли у человека формируется при одновременном участии корковых и подкорковых структур, воспринимающих импульсацию о протопатической и эпикритической боли, а также о других видах воздействий. В коре мозга происходят отбор и интеграция информации о болевом воздействии, превращение чувства боли в страдание, формирование целенаправленного, осознанного «болевого поведения». Цель такого поведения: быстро изменить жизнедеятельность организма для устранения источника боли или уменьшения её степени, для предотвращения повреждения или снижения его выраженности и масштаба.

- Клинические синдромы.

  Клинически значимыми вариантами боли являются таламическая боль, фантомные боли и каузалгия.

  † Таламическая боль (таламический синдром).

    ‡ Проявления: преходящие эпизоды сильных, трудно переносимых, изнуряющих политопных болей; ощущение боли сочетается с вегетативными, двигательными и психоэмоциональными расстройствами.

    ‡ Причина. Повреждение ядер таламуса и образование в них очагов усиленного — патологического возбуждения — генератора патологически усиленного возбуждения.

  † Фантомная боль.

    ‡ Проявления: боль в отсутствующей части тела, чаще всего — в конечностях. Диапазон болевых ощущений колеблется от сильного зуда и жжения до мучительных, непереносимых ощущений. Наблюдается более чем у двух третей пациентов после ампутации конечностей.

    ‡ Причина. Раздражение центральных концов перерезанных при ампутации нервов. На них образуются утолщенные участки (ампутационные невромы), содержащие переплетение (клубок) регенерирующих аксонов. Раздражение нервного ствола или невромы (например, при надав-

ливании в области культи, сокращении мышц конечности, воспалении, образовании рубцовой ткани) вызывает приступ фантомной боли.

† Каузалгия.

‡ Проявления.

§ Приступообразно усиливающаяся жгучая боль в области повреждённых нервных стволов (чаще всего — тройничного, лицевого, языкоглоточного, седалищного).

§ Различные воздействия (прикосновение, тепло, холод), психоэмоциональный стресс провоцируют и/или усиливают приступ каузалгии.

‡ Причины.

§ Патологическое повышение чувствительности ноцицепторов в зоне повреждённых толстых миелинизированных нервных волокон.

§ Формирование очага усиленного возбуждения в различных участках проведения болевого импульса.

§ Способствует развитию каузалгии выброс норадреналина, вещества Р, возможно, других «медиаторов боли» окончаниями симпатической нервной системы, которая активируется при любом повреждающем воздействии на организм.

- Боли нейропатические и соматические.

Рассмотренные выше клинические синдромы (каузалгия, фантомные и таламические боли) обусловлены повреждением структур нервной системы (нейропатические боли). Нейропатические боли следует отличать от соматических болей, возникающих при повреждении кожи, мышц, внутренних органов, суставов (табл. 28-2).

Антиноцицептивная система

Чувство боли контролируют нейрогенные и гуморальные механизмы, входящие в состав антиноцицептивной системы (рис. 28-12).

- Нейрогенные механизмы антиноцицептивной системы обеспечиваются импульсацией нейронов серого вещества вокруг желудочков мозга, покрышки моста, миндалевидного тела, гиппокампа, отдельных ядер мозжечка, ретикулярной формации, которые образуют нисходящие пути, подавляющие чувство боли. Аналгезирующая импульсация от указанных структур тормозит поток восходящей болевой информации, по-видимому, на уровне синапсов в задних рогах спинного мозга (см. подраздел «Анатомические пути» раздела «Нарушения чувствительности» главы 28), а также ядер срединного шва продолговатого мозга (в основном *nucleus raphe magnus*). Раздражение серого вещества вблизи желудочков мозга уменьшает клинические проявления боли.
- Гуморальные механизмы представлены опиоидергической, серотонинергической, норадреналинергической и ГАМКергической системами моз-

Таблица 28-2. Отличия нейропатической и соматической боли

Нейропатическая боль	Соматическая боль
Причина	
Повреждение нервной ткани	Повреждение поверхностных тканей, мышц, органов
Болевой раздражитель	
Идентифицируется с трудом	Выявляется легко
Локализованность боли	
Плохая (диффузная; «миграция» места ощущения боли)	Выраженная (определяется в месте действия патогенного фактора)
Характер боли	
Необычный (ранее не ощущавшийся: («непереносимая», «нестерпимая», «ужасная», «всепоглощающая» боль — гиперпатия	Обычный (ощущавшийся ранее при различных повреждениях или болезнях)
Устранение боли наркотическими анальгетиками	
Слабое	Выраженное (вплоть до полного прекращения)

га. Каждая система включают нейромедиаторы (эндорфины, энкефалины, динорфин, серотонин, норадреналин, ГАМК), их рецепторы и эффекторные механизмы аналгезии. Компоненты этих систем рассмотрены в статьях «Нейромедиаторы» и «Рецепторы» приложения «Справочник терминов».

Нейрогенные и гуморальные механизмы антиноцицептивной системы тесно взаимодействуют друг с другом. Они способны блокировать болевую импульсацию на всех уровнях ноцицептивной системы: от рецепторов до её центральных структур.

Активацией антиноцицептивной системы объясняют также феномен уменьшения боли при раздражении тактильных или холодовых рецепторов. Это достигается, например, с помощью точечного массажа, поглаживания, локальной гипотермии, акупунктуры.

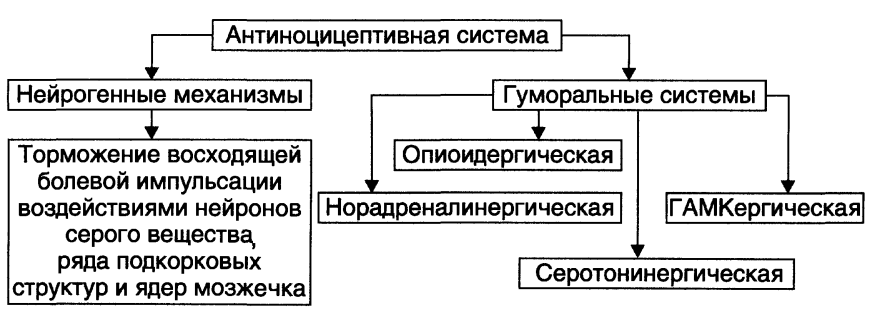


Рис. 28-12. Антиноцицептивная система.

НЕЙРОГЕННЫЕ РАССТРОЙСТВА ТРОФИКИ

Влияние нервной системы на реакции метаболизма (а через них — на характер и интенсивность функционирования и пластических процессов) различных органов и тканей (в том числе самих нервных образований) осуществляется либо самим фактом иннервации (регуляция функциональной активности и кровоснабжения иннервируемых структур), либо при помощи механизмов нейротрофического контроля.

Концепция нейротрофического контроля заключается в постулировании взаимного регулирования функционального состояния как элементов нервной системы (нейронные пути и сети), так и иннервируемых ими ненервных структур (например, мышечных). Это реализуется при помощи воздействий, отличающихся от присущих нервной системе стандартных механизмов (распространение ПД по аксонам → секреция нейромедиатора в синаптическую щель → взаимодействие нейромедиатора с его рецепторами на постсинаптической мембране → постсинаптический электрогенез).

Вероятные механизмы нейротрофического контроля

В рамках концепции нейротрофического контроля рассматривается несколько возможных механизмов его реализации (рис. 28-13).

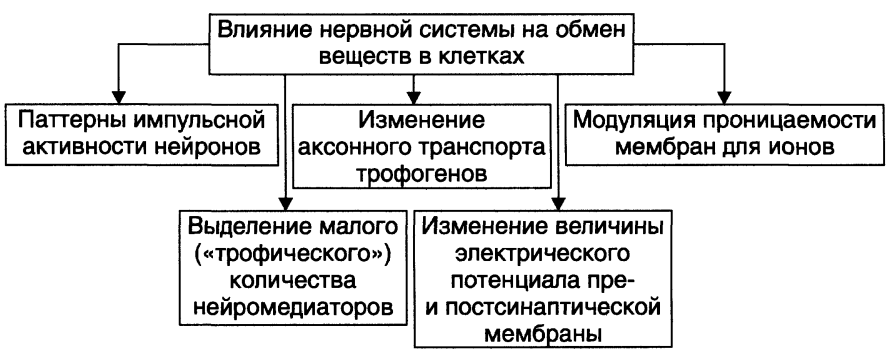


Рис. 28-13. Вероятные механизмы влияния нервной системы на обмен веществ в клетках.

- Изменение импульсной активности в аксонах (частота ПД, интервалы между ними). Предполагается, что паттерны (от англ. *pattern* — образец) импульсов имеют информационное значение и изменяют проницаемость мембран клеток для ионов.
- Образование специальных нейротрофических факторов («трофогенов»), транспортируемых по отросткам нервных клеток, секретируемых в синаптическую щель и взаимодействующих с постсинаптическими партнёрами.
- Изменение величины ПП, ПД и,как следствие, уровня функционирования постсинаптического партнёра (старая идея атрофии органа от неупотребления).
- Сохранение интактной синаптической передачи — состояния иннервированности. Развитие денервационного синдрома после повреждения нерва или

блокады аксонного транспорта в нём является серьёзным следствием нарушения этого механизма.

Нейродистрофический процесс

Нарушение трофической функции нервной системы составляет патогенетическую основу нейродистрофического процесса. Нейродистрофический процесс может возникать как в периферических органах и тканях, так и в самой нервной системе. В типичном варианте нейродистрофический процесс развивается при денервационном синдроме.

- Денервационный синдром. Проявления денервационного синдрома (на примере денервации скелетной мышцы) представлены на рис. 28-14.

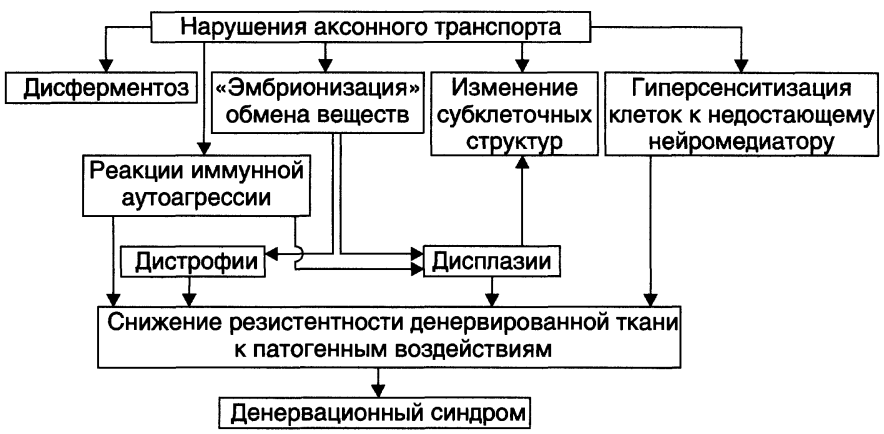


Рис. 28-14. Типовые расстройства в постсинаптических структурах при нарушении аксонного транспорта.

† Дисферментоз. Происходят изменения нормального спектра ферментов в клетке, их экспрессии, активности, появления или исчезновения изоферментов.

† «Эмбрионизация» обмена веществ. Реакции метаболизма приобретают свойства и признаки, характерные для ранних этапов развития организма (например, снижение активности процессов окисления, доминирование реакций анаэробного гликолиза, активация пентозного цикла).

† Ультраструктурные изменения клеточных элементов (прежде всего — мембран). При электронно-микроскопических исследованиях находят признаки набухания и разрушения крист митохондрий, лабилизации мембран лизосом, нарушения селективной проницаемости плазмолеммы.

† Дистрофии и дисплазии различного характера вследствие нарушений экспрессии отдельных генов и расстройств метаболизма.

† Действие аутоагрессивных АТ, Т-клеток, макрофагов.

† Гиперсенситизация денервированных структур к недостающему нейромедиатору. Так, в скелетных мышечных волокнах увеличен синтез рецепторов ацетилхолина. Рецепторы встраиваются не только в плазмолемму области постсинаптической мембраны, но и по всей поверхности мышечного волокна.

Нарушения нейротрофической регуляции других органов при их денервации выражены в меньшей степени. При этом отмечается инертность механизмов гуморального контроля. Это сужает диапазон компенсаторных возможностей денервированного органа, особенно в условиях его функциональной нагрузки или повреждения. Такие же особенности наблюдаются и в трансплантированных органах (сердце, почки, печень).

Существенно, что при денервации снижается резистентность денервированного органа или ткани к повреждающим факторам: инфекции, механической травме, температурным и другим воздействиям.

- Деафферентация. Нейтрофические расстройства возникают не только при денервационном синдроме. Они развиваются при повреждении и афферентных структур нервной системы. Так, деафферентация, вызванная перерезкой чувствительного нерва, может приводить к не менее выраженным трофическим нарушениям в органе, чем его эфферентнаяденервация.

Нейродистрофические процессы являются компонентом практически всех форм патологии человека, обусловленных как функциональными расстройствами, так и органическими повреждениями нервной системы. Они проявляются не только изменениями функциональной активности органов, но и грубыми отклонениями в их структуре (атрофией, эрозиями, изъязвлениями, малигнизацией).

НАРУШЕНИЯ ВНД

Одной из наиболее распространённых форм патологии нервной системы являются неврозы.

Термин «невроз» применяют для обозначения функциональных расстройств нервной системы — нарушений ВНД.

По данным ВОЗ, заболеваемость неврозами в мире за последние 65 лет возросла более чем в 20 раз. Данные эпидемиологических исследований неврозов свидетельствуют не только о большой медицинской, но и социально-экономической значимости этой проблемы: заболеваемость неврозами достигает 20—30%.

Неврозы относят к «болезням цивилизации» и связывают широкую их распространённость с нарастающей урбанизацией населения, информационными перегрузками, уменьшением доли физического труда в жизни современного человека, воздействием на него неблагоприятных социально-бытовых факторов, многочисленных психотравмирующих ситуаций.

В клиническом аспекте невроз является психогенным состоянием и выступает либо как самостоятельная нозологическая форма, либо как предболезненное состояние (предболезнь, пограничное состояние), предшествующее различным соматическим и/или психическим заболеваниям.

Исторически развитие учения о неврозах имеет три основных направления: биологическое, личностно-психологическое и бихевиористское.

- Биологическое. Это направление исходит из доминирующей роли генетических расстройств, лежащих в основе неврозов. При этом недооценивается роль личностных и психологических особенностей человека в возникновении невроза. С данным подходом связан и так называемый «принцип негативной диагностики» неврозов. Он заключается в отнесении к неврозам тех расстройств нервной системы, при которых отсутствуют изменения, выявляемые методами, используемыми в клинической практике.
- Личностно-психологическое. Данное направление в учении о неврозах исходит из предпосылки о личностно-психологической детерминированности возникновения неврозов. Основной акцент делается на их психогенную природу (связанную со стрессами, конфликтными ситуациями, экстремальными состояниями), но при этом игнорируется роль соматических расстройств.

  Согласно личностно-психологической концепции, развитие неврозов определяется особенностями личности человека, его неспособностью разрешать различные психотравмирующие и конфликтные ситуации, а проявления неврозов выражаются в определённых эмоционально-аффективных и соматовегетативных расстройствах.
- Бихевиористское. Представители этого направления рассматривают развитие невротических состояний на основе оценки особенностей поведения человека в различных жизненных ситуациях.

В современных представлениях о неврозах указанные (и другие) тенденции смыкаются. Неврозы рассматриваются как существенная часть психогенных состояний и болезней. Считается, что причиной невроза человека является психогенная травматизация личности в процессе психоэмоционального стресса (как правило, негативного, повторного и/или затяжного). Это приводит как к функциональным нарушениям в ЦНС, так и к определённым микроструктурным изменениям в головном мозге (деструкции мембран шипикового аппарата дендритов, уменьшению количества рибосом в корковых нейронах, дегенерации отдельных клеток гиппокампа, локальному нарушению микроциркуляции и др.).

Фундаментальный вклад в понимание неврозов внесли работы Ивана Петровича Павлова и его учеников. Исследуя неврозы в эксперименте на животных, они сформировали ряд представлений об этой форме патологии нервной системы. Эти представления не утратили своего значения до настоящего времени и успешно используются не только в теоретических построениях, но и в клинической практике.

Экспериментальные неврозы

С патофизиологической точки зрения невроз является типовой формой патологии нервной системы. Он возникает в результате перенапряжения и срыва ВНД под влиянием воздействий, адекватность ответов на которые не обеспечивается её функциональными возможностями.

Патогенетическую основу неврозов составляют нарушения силы, подвижности и уравновешенности основных нервных процессов — возбуждения и торможения либо их столкновение («сшибка») в одно и то же (или близкое) время и в одних и тех же структурах большого мозга.

Неврозы характеризуются расстройствами ВНД, развитием фазовых состояний в нервной системе, нейрогенными нарушениями вегетативных функций, движения, чувствительности, трофики, а также снижением резистентности организма к различным эндо- и экзогенным патогенным агентам.

Экспериментальное воспроизведение неврозов базируется на едином принципе: поставить перед животным нерешаемую (непосильную) для него задачу.

С этой целью применяются воздействия, вызывающие перенапряжение и срыв возбудительного и/или тормозного процессов, нарушение их подвижности и уравновешенности или «сшибку» инстинктов альтернативной биологической значимости.

† Перенапряжение и срыв процесса коркового возбуждения достигается применением следующих воздействий:

‡ Сильных безусловных раздражителей (например, болевого, светового, звукового). Они характеризуются большой интенсивностью, длительностью или многократностью воздействия.

‡ Сложных патогенных условных раздражителей (например, выработкой условного рефлекса, сопровождающегося гипертензивной реакцией на комплекс воздействий, следующих друг за другом в определённой последовательности, — светового, звукового, тактильного).

‡ Необычных раздражителей, имеющих биологически отрицательное значение (например, огонь, сильный ветер, взрывы).

В результате указанных воздействий через определённое время (разное у разных животных) развивается невротическое состояние с признаками преобладания процесса торможения.

† Перенапряжение и срыв тормозного процесса обеспечиваются в эксперименте рядом методов:

‡ «Отставлением подкрепления» (это обусловливает срыв процесса активного коркового торможения).

‡ Выработкой тонких и сложных дифференцировок (что обеспечивает срыв «дифференцировочного» торможения).

‡ Отменой подкрепления (что приводит к срыву «угасательного» торможения) в ранее выработанных условных рефлексах.

Таким способом моделируется невротическое состояние с преобладанием процесса возбуждения.

† Перенапряжение и срыв подвижности основных корковых нервных процессов. Это достигается при:

‡ Переделке сигнального значения разных условных раздражителей (например, световой сигнал вместо ранее положительного подкрепления — получения пищи сопровождается последующим болевым воздействием).

‡ Ломке сложившегося динамического стереотипа (серии последовательных условных рефлексов).

Подобные воздействия обычно приводят к развитию невротических состояний с патологической подвижностью нервных процессов.

† «Сшибка» рефлексов-инстинктов взаимоисключающего (противоположного) биологического значения. Осуществляется путём экстренного изменения качества подкрепляющего воздействия, например, подачей электрического тока в пол кормушки в момент пищевого подкрепления какого-либо сигнала либо воздействием сильного болевого раздражителя (биологически негативного) в момент полового акта.

† Современные подходы к методам экспериментального воспроизведения неврозов у животных направлены на максимальное приближение к условиям их возникновения у человека. К таким методам относятся:

‡ Ограничение «рефлекса-инстинкта свободы» (например, насильственная фиксация животного в станке).

‡ Нарушение естественного суточного режима питания или светоритма, связанных со сменой дня и ночи.

‡ Изменение привычных стадно-иерархических или стадно-половых отношений (например, у обезьян).

‡ Предварительная астенизация нервной системы (например, под влиянием хронического шума, ионизирующей радиации, изоляции животного от родителей в раннем детском возрасте).

• Виды экспериментальных неврозов.

† Невроз с преобладанием процесса возбуждения. Развивается в результате ослабления процесса торможения. Характеризуется постоянным и неадекватным волнением, сочетающимся с агрессивностью и злобностью животного. Этот вид нередко переходит в невроз тормозного типа в связи с развитием запредельного торможения.

† Невроз с преобладанием процесса торможения. Является следствием ослабления процесса возбуждения. Характеризуется развитием пассивных оборонительных реакций, депрессий и сонливостью животного.

† Невроз с патологической подвижностью нервных процессов. Развивается вследствие срыва процесса оптимальной смены возбуждения и торможения.

Разновидности.

‡ Невроз с патологической инертностью. Характеризуется частым развитием фобий.

‡ Невроз с патологической лабильностью. Проявляется «суетливостью», незавершённостью действий, повышенной двигательной активностью.

† Циркуляторный (циклический) невроз. Характеризуется хаотическим чередованием перечисленных выше разновидностей невроза.

• Роль особенностей ВНД в возникновении неврозов.

Одни и те же экспериментальные воздействия нередко вызывают различные нарушения нервных процессов в высших отделах нервной системы. В большой мере это зависит от типа ВНД. В лаборатории И.П. Павлова была установлена зависимость вероятности возникновения и особенностей развития невроза от особенностей ВНД:

† Наиболее подвержен невротическим расстройствам слабый тип. Для этого типа (меланхолика, по Гиппократу) характерны быстрая истощаемость возбудительного процесса, слабость внутреннего коркового торможения, пассивность реакции на воздействие. Это предопределяет возникновение невроза в результате срыва основных корковых нервных процессов с развитием торможения и формированием пассивно-оборонительных реакций.

† Холерик (сильный неуравновешенный тип; безудержный, по И.П.Павлову). Этот тип отличается сильным возбудительным процессом, слабым корковым торможением, активными реакциями на раздражители. Это обусловливает развитие невроза возбудительного типа с формированием активно-поисковых реакций.

† Флегматик (сильный уравновешенный инертный тип). Характеризуется развитием невроза с патологической подвижностью нервных процессов.

† Сангвиник (сильный уравновешенный подвижный тип). Наиболее устойчив к воспроизведению неврозов в связи с высокой резистентностью его к различного рода патогенным агентам. Повышение силы раздражителя, «сшибка» инстинктов, увеличение деятельности и повторение воздействий могут привести к неврозу.

• Проявления экспериментальных неврозов.

† Расстройства ВНД. Они выражаются выпадением условных рефлексов, увеличением латентных периодов ответов на воздействия, трудностью или невозможностью выработки новых условных рефлексов и как следствие — адекватного приспособления к меняющимся условиям жизнедеятельности. Это ведёт к снижению адаптивных возможностей нервной системы и организма в целом, утрате индивидуальных черт реагирования, снижению «обучаемости» животных новым навыкам.

† Развитие так называемых фазовых состояний в нервной системе. Они характеризуются качественной и/или количественной неадекватностью реа-

гирования индивида на раздражители в зависимости от доминирующего в данный момент фазового состояния.

† Нарушение вегетативных функций. Этот признак является постоянным, наиболее ранним и устойчивым проявлением неврозов. Изменение вегетативных функций, как правило, утрачивает своё адаптивное значение, становится неадекватным раздражителю, не соответствующим сопутствующим локомоторным реакциям (например, развитие артериальной гипотензии и гипогликемии при оборонительной реакции).

† Расстройства движений. Они отличаются многообразием и выражаются в форме различных гипер- и гипокинезов, атаксии.

† Нарушения нервной трофики. Они проявляются различными дистрофиями, вплоть до появления эрозий и язв; изменениями иммуногенной и неспецифической реактивности организма (например, аллергиями или диатезами).

† Расстройства чувствительности. Это выражается развитием гипо- и гиперестезий, гиперпатий, парестезии, полистезии и других дизестезий.

Этиология неврозов

Невроз является реакцией личности на трудную, часто не разрешимую для него ситуацию. В целом в основе возникновения неврозов находится невротический конфликт, т.е. такое отношение личности к конкретной ситуации, которое делает невозможным и «непосильным» её рациональное решение.

• Причина невроза: психическая травматизация личности.

Психотравмирующая ситуация оказывает патогенное воздействие при наличии определённых условий, прежде всего — особенностей личности. Ведущими среди этих особенностей являются гиперактуализация неблагоприятных воздействий и/или событий и придание им чрезмерной биологической или социальной значимости.

• Условия развития невроза.

Выделяют три основные группы условий, способствующих или препятствующих развитию неврозов: биологические, социальные и психогенные.

† Биологические.

‡ Наследственная предрасположенность. Отдельные невротические состояния (например, панический синдром) чаще встречаются у представителей одной генеалогической линии.

‡ Пол (невроз реже возникает у мужчин).

‡ Возраст (невроз чаще развивается в пубертатном и климактерическом периодах).

‡ Конституциональные особенности человека (к неврозам более склонны астеники).

‡ Перенесённые и текущие заболевания, снижающие резистентность организма.

† Социальные.

‡ Особенности профессиональной деятельности (например, информационные перегрузки, однообразие трудовых операций).

‡ Неблагополучное семейное положение.

‡ Неудовлетворительные бытовые условия.

‡ Особенности сексуального воспитания и др.

† Психогенные.

‡ Личностные особенности (индивидуальный способ мышления, восприятия, поведения и реагирования на воздействия у данного человека).

‡ Психические травмы в детстве.

‡ Психотравмирующие ситуации (например, тяжёлая болезнь или утрата близких, служебные или «академические» трудности и некоторые другие). Формирование невроза определяется не только непосредственной реакцией личности на патогенное воздействие, но и более или менее длительным процессом анализа (в клинике это обозначают термином «идеаторная переработка») индивидом сложившейся ситуации, её последствий, боязнью невозможности приспособиться к сложившимся обстоятельствам.

Классификация неврозов

Общепринятой классификации неврозов в настоящее время не существует. Традиционно выделяют три группы наиболее распространённых форм неврозов: невроз навязчивых состояний, истерию, неврастению.

В современных классификациях болезней (например, в 10-м издании Международной классификации болезней, МКБ-10, 1994) выделена группа F4, обозначенная как невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства (рис. 28-15).

• Невроз навязчивых состояний.

† По МКБ-10 эти состояния отнесены к разделам «F40. Тревожно-фобические расстройства», «F41. Другие тревожные расстройства», «F42. Обсессивно-компульсивные расстройства».

† Причина: диссоциация («конфликт») между желаниями, стремлениями, потребностями личности и невозможностью их реализации по моральным или иным соображениям. При этом в коре головного мозга формируется патологический очаг возбуждения. Обычно это происходит после одного из эпизодов, когда человек забыл сделать что-то важное (выключить газ, закрыть дверь, накормить ребёнка и т.п.) или перенёс состояние страха (высоты, остановки лифта, беззащитности и т.д.).

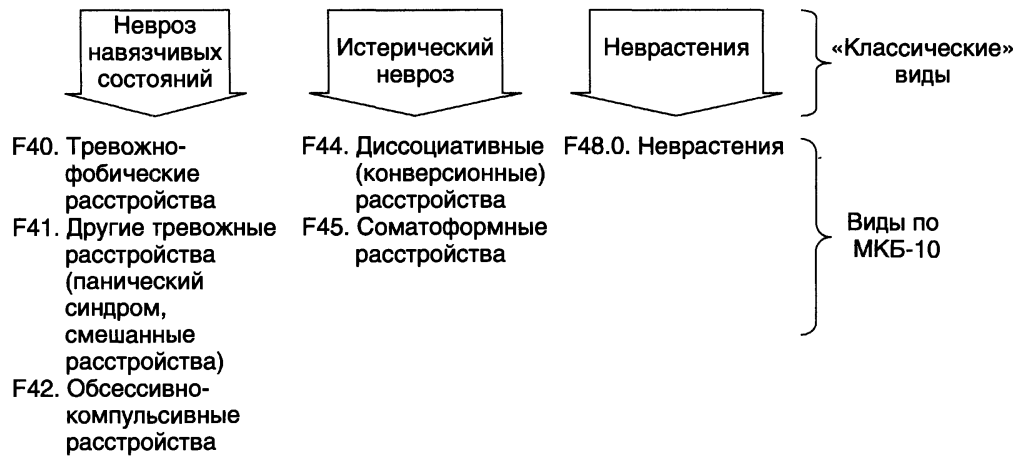


Рис. 28-15. Соотношение «классических» видов неврозов и нозологий по международной классификации болезней (МКБ-10).

† Все разновидности навязчивых состояний характеризуются повторяющимся чувством страха, боязни, фобии чего-либо и/или кого-либо: определённых предметов, деятельности, ситуаций. Начало невроза навязчивых состояний формируется по механизму условного рефлекса. Позже условия возникновения фобии расширяются.

† Заключение о наличии фобии делается в том случае, когда это состояние нарушает индивидуальную социальную и профессиональную жизнь.

† Виды наиболее частых расстройств.

‡ Агорафобия.

‡ Социальные фобии — повторяющаяся абсурдная боязнь, страх оказаться в затруднительном или унизительном положении в обществе: во время общественного выступления, чтения лекции, на экзамене, в гостях. Нередко это действительно приводит к неудаче и закрепляет фобию.

‡ Обсессивно-компульсивные расстройства — навязчивые, повторяющиеся, «лезущие» в голову идеи, мысли, «приказы» совершить то или иное действие. Человек сопротивляется этому, осознавая и боясь нежелательности, абсурдности и бессмысленности такого действия (например, убийства любимого существа, родственника; постоянного мытья рук из-за страха заразиться или испачкаться; бесконечной проверки себя — закрыл ли дверь, выключил ли газ и т.п.).

‡ Простые фобии — постоянные немотивированные страхи и/или стремление избегать ситуаций, которые могут реализовать эти опасения (например, клаустрофобия, агорафобия, канцерофобия).

• Истерический невроз.

† По МКБ-10 к истерическому неврозу относят состояния, включённые в разделы «F44. Диссоциативные (конверсивные) расстройства» и «F45. Со-

матоформные расстройства». В целом указанные группы расстройств характеризуются имитацией, но не симуляцией, пациентами болезней и богатыми соматоформными нарушениями. Последнее проявляется чрезмерным вниманием к своему здоровью, необоснованной тревогой за него, убеждённостью в наличии болезни, которая в действительности отсутствует. При истерии, как правило, имеется «желание болезни» и высокая внушаемость. Этим объясняется полиморфизм истерических расстройств, их нарочитый, демонстративный и утрированный характер.

† Причина: диссоциация («конфликт») между завышенными требованиями личности к окружающим и невозможностью их реализовать или достичь. Последнее обусловлено недооценкой либо игнорированием реальных условий и/или требований других людей. При этом перенапряжение и истощение корковых процессов способствуют формированию в подкорковых структурах «мобильных» очагов патологического возбуждения. Последние создают условия для развития сменяющих друг друга фазовых состояний (чаще — парадоксального, ультрапарадоксального, реже — наркотического, тормозного и др.) в коре головного мозга.

† Проявления. Для истерии типична очень пёстрая и изменчивая симптоматика. Истерия — постоянно меняющаяся мозаика. Истерические расстройства являются защитной реакцией личности в связи со сложившейся неразрешимой ситуацией. Симптоматика истерии может быть сведена к нескольким группам болезненных проявлений.

‡ Неадекватное поведение. Больные отличаются повышенной аффективностью, впечатлительностью, внушаемостью и самовнушаемостью, неустойчивостью настроения, забывчивостью (диссоциативная амнезия). Истерические эмоционально-аффективные расстройства сопровождаются театральностью и наигранностью переживаний, их приуроченностью к определённым ситуациям. Люди с истерическим неврозом характеризуются внешне «энергичными», но в действительности поверхностными межличностными отношениями. Они стараются произвести впечатление весьма занятых, значимых, влиятельных личностей, являющихся центром событий. На самом деле они являются, как правило, персонами мелкими, невдумчивыми, суетливыми, зависимыми от других людей. Некоторые из них угрожают покончить собой («суицидальный шантаж») и нередко пытаются это сделать реально.

‡ Вегетативные расстройства (например, гипо- или гипертензивные реакции, одышка, приливы «горячей крови» к лицу, тахикардия, аритмия, потливость, диспептические расстройства).

‡ Двигательные расстройства. При истерии могут развиваться судорожные припадки (однако без потери сознания и ушибов!), преходящие парезы и параличи; возможна обычно кратковременная афония из-за паралича голосовых связок и даже мутизм, что, однако, не огорчает пациента.

‡ Сенсорные нарушения. Истерический невроз нередко сопровождается преходящей слепотой, глухотой, потерей обоняния, вкуса, парестезиями.

‡ Сексуальные отклонения (например, импотенция, снижение либидо).

Большинство вегетосоматических нарушений при истерии носит психогенный характер. Это обозначается как диссоциативное, или конверсионное, расстройство: развитие нарушений жизнедеятельности организма на фоне и под влиянием факторов психоэмоционального характера.

- Неврастения.

Неврастения считается наиболее распространённой формой невроза. В МКБ-10 эта разновидность невроза обозначена как «F48.0 Неврастения (или синдром усталости)».

† Причина: диссоциация («конфликт») между требованиями к самому себе (как правило, завышенными) и невозможностью их реализовать. Это обусловливает перенапряжение и срыв процесса коркового возбуждения.

† Проявления.

‡ Вегетативные расстройства (например, нарушения ритма сердца, гипо- или гипертензивные реакции, желудочно-кишечные расстройства, повышенная потливость).

‡ Повышенные возбудимость, утомляемость и истощаемость нервной системы.

‡ Чрезмерная раздражительность, несдержанность, нетерпеливость («раздражительная слабость»).

‡ Расстройства внимания, нарушение его концентрации.

‡ Сниженная работоспособность, вялость.

‡ Неустойчивость настроения, нередко — подавленность.

‡ Расстройства сна (нарушение засыпания, беспокойный сон, неприятные сновидения).

‡ Сексуальные нарушения (например, снижение сексуального влечения, импотенция).

Общие проявления невротических состояний

В процессе развития невротического состояния имеется закономерная последовательность включения в структуру невроза различных систем и как следствие — формирование общих проявлений.

- Неадекватность вегетативных реакций воздействию (например, тахикардия, аритмия, одышка, повышенная потливость, покраснение или побледнение кожи и слизистых, гипо- и гипертензивные реакции, нарушения сна и аппетита, ощущение болей в сердце, возникающих в ответ на воздействие, которому пациент придаёт особое значение).
- Развитие патологических сенсомоторных реакций (например, повышенная чувствительность к различным внешним воздействиям или изменениям в

организме, суетливость, бессмысленные излишние движения, жестикуляция, проходящие парезы и параличи, неадекватная событию мимика).

- Частые аффективные реакции — бурное эмоциональное реагирование на воздействие или ситуацию (например, тревога, страх смерти, эмоциональное напряжение, рыдания, брань). Пациент «не владеет своими чувствами, чувства владеют пациентом».
- Интеллектуальный анализ болезненного состояния и принятие решения о форме поведения. В клинике это обозначается как идеаторная переработка и выработка мер компенсации. Они направлены на преодоление сложившейся ситуации и болезненных ощущений.

Указанная последовательность формирования проявлений в процессе развития неврозов выявляется у большинства пациентов. Такая же последовательность, но с менее выраженными изменениями наблюдается и при воздействии различных стрессорных агентов. Существенно, что и в онтогенезе порядок включения реакций организма на различные воздействия имеет ту же последовательность: вначале наблюдаются вегетативные реакции, а затем включаются сенсомоторные, аффективные и идеаторные.

С учётом указанных обстоятельств в клинике выделяют соответствующие фазы (стадии) развития невроза:

- вегетативные реакции,
- сенсомоторные реакции,
- аффективные реакции,
- идеаторная (ассоциативная, мыслительная, концептуальная) переработка ситуации и выработка программы преодоления болезненного состояния.

Вместе с тем имеются факты, свидетельствующие о возможности одновременного появления указанных расстройств у пациента: и вегетативных, и сенсомоторных, и аффективных, и идеаторных. В связи с этим точнее говорить не о стадиях или фазах невроза, а об общих компонентах его клинической картины.

Понятие о вегетоневрозе

Одним из общих, постоянных и ранних компонентов невроза являются вегетативные расстройства: разнообразные синдромы нарушения функций внутренних органов и их физиологических систем (кровообращения, дыхания, пищеварения, половой и др.). Они являются результатом центрогенных расстройств регуляции их деятельности нейрогенного генеза. В клинической литературе эти расстройства обозначают различными терминами: «нейроциркуляторная дистония», «вегетоневроз», «вегетодистония», «вегетативно-сосудистая дистония» и многими другими. Такое многообразие терминов обусловлено объективной сложностью и неоднозначностью патогенеза и проявлений вегетативных нарушений при неврозах.

- В общем виде эти расстройства характеризуются неадекватностью и разнообразием реакции внутренних органов и их систем на различные раздражители (см. раздел «Фазовые состояния»), рассогласованием отдельных вегетативных компонентов и целостной реакции организма, диссоциацией локомоторных и вегетативных реакций, утратой защитно-приспособительного значения вегетативных функций.

  Указанные изменения при неврозах могут иметь перманентный, пароксизмальный или сочетанный перманентно-пароксизмальный характер.

- Наиболее частые проявления вегетоневрозов: боли в области сердца, аритмии, эпизоды сердцебиения, тахипноэ или диспноэ, сосудистая дистония (гипер- и/или гипотензивные реакции), диспептические явления. Развиваются эти изменения, как правило, на фоне слабости, повышенной утомляемости, раздражительности, нарушений сна (бессонницы, сонливости, беспокойного сна) и др.

- Невротические состояния нередко предшествуют соматической патологии — ИБС, гипертонической болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, различным эндокринопатиям.

СПРАВОЧНИК ТЕРМИНОВ

Составлен с дополнениями по: «Англо-русский медицинский энциклопедический словарь» (Stedman's Medical Dictionary), М.: *ГЭОТАР*, 1995; «Merriam Webster's Medical Desk Dictionary», Springfield: *Merriam-Webster Inc.*, 1995; http://www.Britannica.com; http://www.rubricon.ru; «Энциклопедический словарь медицинских терминов». М.: *Советская Энциклопедия*, 1982–1984; «2000 болезней от А до Я. Справочник-путеводитель». М.: *ГЭОТАР*, 1998, 1999, 2000, 2001; «Внутренние болезни». М.: *ГЭОТАР–МЕД*, 2001; «Медицинская микробиология». М.: *ГЭОТАР–МЕД*, 2001; «Гистология». М.: *ГЭОТАР–МЕД*, 2001; «Pschyrembel klinisches Worterbuch», 259 Auflage. Berlin–New York: *Walter de Gruyter*, 2002.

Через символ ⇔ приведены синонимы. В статьях и подстатьях применяется сокращение термина — первая буква термина (например, в подстатьях к статье «Анемия» вместо этого термина использовано сокращение «а.»).

Aspergillus — род грибов-аскомицетов (леечная плесень), множество видов. *A. fumigatus* — возбудитель аспергиллёза.

Bordetella — род аэробных бактерий семейства *Brucellaceae*; грамотрицательные коккобациллы, патогенные для дыхательных путей. *B. pertussis* — возбудитель коклюша.

Borrelia — род спирохет, передающихся с укусами членистоногих.

B. burgdorferi — вид *B.*, вызывающий лаймоборрелиоз — болезнь *Лайма*. Переносчики — иксодовые клещи *Ixodes dammini*.

Campylobacter — род грамотрицательных, спирально изогнутых бактерий. *C. fetus* — возбудитель кишечных заболеваний и инфекционных абортов, *C. jejuni* — основной этиологический агент кампилобактериозов (диарейного синдрома и «диареи путешественников»).

Candida — род дрожжеподобных грибов. *C. albicans* входит в состав нормальной микрофлоры кишечника. При дисбактериозе и иммунодефицитах выступает как оппортунистический патоген с развитием локального или генерализованного кандидоза с системными поражениями в виде эндокардита, септицемии и менингита.

Cardiobacterium — грамотрицательные прямые палочки — комменсалы носоглотки и ЖКТ; патогенность низкая, но кардиобактерии способны вызывать эндокардиты при поражении клапанного аппарата и при протезах сердечных клапанов.

Chlamydia — род грамотрицательных кокковидных бактерий, облигатных внутриклеточных паразитов. *C. trachomatis* — возбудитель болезней группы «уретрит–трахома–лимфогранулёма», *C. psittaci* — пситтакоза.

Coccidioides — род грибов, единственный вид которого — *C. immitis* — вызывает кокцидиоидомикоз. Эти грибы не следует путать с *Coccidia* (подкласс, относящийся к споровикам, куда входят и паразитические простейшие).

Coxiella — род фильтрующихся микроорганизмов порядка *Rickettsiales*, включаю-

щий мелкие короткие палочки или кокковидные грамотрицательные клетки. *C. burnetii* — возбудитель Q-лихорадки.

Cryptococcus — род дрожжеподобных грибов. *C. neoformans* — возбудитель криптококкоза.

ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Analysis) — твёрдофазный иммуноферментный анализ — конкурентный анализ *in vitro*, индикаторная система состоит из фермента и его субстрата; при положительном результате образуется легко определяемое и, как правило, окрашиваемое вещество.

Entamoeba — род амёб, паразитирующих в толстой кишке. *E. histolytica* — возбудитель тропической (амёбной) дизентерии и амебиаза печени.

Enterobacter — род грамотрицательных условно-патогенных подвижных бактерий ЖКТ. Способны вызвать диареи, токсикоинфекции, у детей — гнойничковые инфекции и сепсис.

Enterococcus — род бактерий семейства *Streptococcaceae*, грамположительные кокки. В мазках располагаются парами или короткими цепочками. Сапрофиты и паразиты, обитают в кишечнике, вызывают нагноения ран, бактериемии и поражения мочевыводящей системы. Ранее эти микроорганизмы систематизировали как стрептококки группы D.

Escherichia — род аэробных или факультативно анаэробных бактерий (эшерихии), выделяемых из фекалий. Иногда вызывают энтерит, перитонит, цистит и др. заболевания. *E. coli* (кишечная палочка) — обычный обитатель кишечника, может вызывать урогенитальные инфекции и диареи (в основном у детей).

Francisella — род мелких неподвижных споронеобразующих бактерий. *F. tularensis* — возбудитель туляремии.

Functio laesa — нарушенная функция.

Fusobacterium — род анаэробных грамотрицательных бактерий, способны вызывать инфекционные поражения органов ЖКТ.

Giardia lamblia — жгутиковое простейшее, возбудитель гиардиоза (лямблиоза), род назван в честь А. Жиара ⇔ *Lamblia intestinalis* (устар.).

GLUT, см. «Переносчики глюкозы».

Haemophilus — род аэробных и факультативно анаэробных мелких грамотрицательных бактерий, нуждающихся для роста в крови (гемоглобинофильные бактерии). *H. influenzae* (палочка *Пфайффера*) — возбудитель респираторных инфекций, гнойного конъюнктивита и менингита; ранее этот микроорганизм считали возбудителем гриппа (*influenza*). *H. ducreyi* (палочка *Дюкрея*) — возбудитель мягкого шанкра (шанкроида).

Helicobacter pylori — грамотрицательная бактерия спиральной формы. Её фермент уреаза приводит к образованию аммиака, нейтрализующего кислую среду желудка. Микроорганизм высевают с поверхности слизистой оболочки желудка при пептических язвах и хронических гастритах.

Herpes zoster — возбудитель опоясывающего герпеса.

Histoplasma capsulatum — диморфный гриб, почвенный сапрофит. Ингаляция спор может привести к развитию гистоплазмоза.

ICAM (от англ. *InterCell Adhesion Molecule*) — молекулы межклеточной адгезии клеток надсемейства иммуноглобулинов, *ICAM* экспрессируют клетки эндотелия, лейкоциты, тромбоциты.

in situ — на месте (от лат. *situs* — место); термин чаще применяют по отношению к эпителиальным злокачественным опухолям (рак *in situ*), не распространяющимся за пределы базальной мембраны эпителия.

in vitro — в пробирке (от лат. *vitrum* — стекло; дословный перевод — в стекле).

in vivo — в условиях целостного организма.

Kingella — род грамотрицательных бактерий, комменсалы носоглотки. Наибольшее число поражений выявлено у лиц с нарушениями иммунитета. Основной патоген — *K. kingae* — способен вызывать септические артриты, бактериемии, эндокардит, менингиты и кожные поражения.

Klebsiella — род грамотрицательных капсулированных бактерий, располагающихся одиночно либо короткими цепочками. *K. pneumoniae* (палочка *Фридлендера*) выделяют из ЖКТ и из микробных ассоциаций при различных инфекциях. Клиническое значение имеет также *K. ozenae* (палочка *Абеля*), возбудитель озены.

Legionella — род грамотрицательных бактерий. *L. pneumophila* — возбудитель «болезни легионеров».

Listeria — род полиморфных паразитических грамположительных бактерий. Присутствуют в испражнениях человека. *L. monocytogenes* вызывает септикопиемии.

Livedo reticularis aestivalis (сетчатое *livedo*, *мраморная кожа*) — древовидный рисунок на коже нижних конечностей вследствие тромбоза мелких кожных сосудов (возникает преимущественно у женщин). Иногда сочетается с отёками и изъязвлениями.

Moraxella — род анаэробных неподвижных грамотрицательных спорообразующих бактерий. Обычно выделяют со слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Иногда вызывают воспалительные процессы.

Mycobacterium — род аэробных неподвижных грамположительных палочковидных бактерий семейства *Mycobacteriaceae*. Включает паразитические и сапрофитные виды. Типовой вид — *M. tuberculosis*.

M. avium-intracellulare — возбудитель пневмоний у лиц с выраженными иммунодефицитами.

M. leprae — вид *M.*, облигатный паразит, возбудитель проказы ⇔ палочка *Гансена* (*Хансена*).

M. tuberculosis — вид *M.* — возбудитель туберкулёза человека ⇔ палочка *Коха* ⇔ туберкулёзная палочка (человеческая).

Mycoplasma — род аэробных или факультативно анаэробных грамотрицательных бактерий семейства *Mycoplasmataceae*. Некоторые виды патогенны для человека.

Neisseria — род аэробных или факультативно анаэробных грамотрицательных диплококков (семейство *Neisseriaceae*). Типовой вид — *N. Gonorrhoeae* (гонококк).

N. meningitidis — вид *N.*, возбудитель менингококкового менингита (менингококк).

NK, см. «Лимфоциты».

NMDA, см. «Рецептор глутаминовой кислоты».

Nocardia — род аэробных актиномицетов, большинство — сапрофиты, но некоторые нокардии могут вызывать инфекции у человека. *N. asteroides* — возбудитель нокардиоза.

Paragonimus — род трематод-сосальщиков, паразитов дыхательных путей. Заражение происходит при употреблении в пищу пресноводных крабов и раков, заражённых метацеркариями.

P. westermani — возбудитель парагонимоза в азиатских странах. Взрослые особи мигрируют через стенку кишки и диафрагму в лёгкие, где индуцируют воспалительную реакцию и формируют фиброзные узлы, обычно содержащие двух гельминтов, экссудат, яйца и остатки эритроцитов. Узлы могут граничить друг с другом и образовывать мультилокулярные цисты ⇔ *P. ringeri*.

Parvovirus — род вирусов семейства *Parvoviridae*. Типичный парвовирус — парвовирус B19, вызывающий заболевание, приводящее к апластическим кризам, хронической анемии, инфекционной эритеме, водянке плода.

PDGF, см. «Фактор роста из тромбоцитов».

Peptostreptococcus — род неподвижных грамположительных анаэробных кокков и коккобацилл. Облигатные паразиты слизистых оболочек. Способны вызывать гнойные поражения органов дыхания, кишечника, мочеполовой системы, костей и суставов.

Pneumocystis carinii — микроорганизм, таксономически находящийся между простейшими и грибами — возбудитель пневмоцистоза.

Polycythemia vera — полицитемия истинная (болезнь *Вакеза*).

Prevotella — род полиморфных неподвижных споронеобразующих грамотрицательных палочковидных бактерий, близких к бактероидам. Некоторые виды вызывают поражения у человека.

Proteus — род подвижных грамотрицательных бактерий, обитающих в фекальных или разлагающихся органических массах. *P. mirabilis* выявляют в гниющих массах, а также абсцессах; некоторые штаммы агглютинируются типовыми сыворотками, имеющими значение в диагностике риккетсиозов.

Pseudomonas — род подвижных грамотрицательных бактерий, распространённых в почве, пресной и морской воде. *P. aeruginosa* — возбудитель синегнойной инфекции.

reentry (читается «риэнтри») — многократный повторный вход волны возбуждения в участок проводящей системы сердца (циркуляция возбуждения).

Salmonella — род патогенных аэробных и факультативно-анаэробных грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*. *S. enteritidis* (палочка *Гертнера*) вызывает пищевые токсикоинфекции, *S. typhimurium* (палочка мышиного тифа) — пищевые отравления.

Serratia — род грамотрицательных подвижных бактерий-сапрофитов. *S. marcescens* может вызывать пищевые токсикоинфекции либо бактериемии.

Shigella — род неподвижных грамотрицательных палочек, могут входить в состав микробных ассоциаций кишечника. *S. dysenteriae* (палочка *Шиги—Крузе*) — возбудитель дизентерии.

situs viscerum inversus — см. «Синдром *Картагенера*», «Синдром неподвижных ресничек».

Staphylococcus — род грамположительных бактерий, образующих характерные гроздья. Обитают на коже, в кожных железах, на поверхности слизистых оболочек, а также на пищевых продуктах. *S. aureus* вызывает фурункулёз, пиемию, остеомиелит, нагноение ран и пищевые отравления.

Streptococcus — род грамположительных бактерий семейства *Streptococcaceae*. Включает сферические или овоидные организмы, образующие пары или цепочки.

- ***S. pneumoniae*** — возбудитель долевой пневмонии, менингита, синуситов и прочих инфекций ⇔ пневмококк (устар.).
- ***S. pyogenes*** — пиогенный β-гемолитический стрептококк, вызывающий гнойные поражения и септицемии.
- ***S. viridans*** — зеленящий α-гемолитический стрептококк. α-Стрептококк, образующий на плотных кровяных средах зоны α (неполный гемолиз, затрагивающий только строму эритроцитов с последующим позеленением или побурением зоны). Помимо зеленящего, α-гемолитическую активность проявляют *S. pneumoniae*, *S. mitis*, иногда *S. faecalis*.

torsade de pointes (произносится как «торсад дё пуант») — желудочковая тахикардия типа «пируэт».

Trichomonas — род паразитических простейших жгутиковых — возбудитель трихомоноза (трихомониаза).

Ureaplasma — род неподвижных грамотрицательных бактерий (ранее были известны под названием Т-микоплазм). Обнаруживают у мужчин, страдающих негоно-

кокковыми уретритами и простатитами, а также у женщин при инфекциях мочеполовой системы и нарушениях репродукции.

VCAM1 (от англ. Vascular Cell Adhesion Molecule) — молекула сосудистой адгезии клеток, продуцируется активированными эндотелиоцитами.

Yersinia — род грамотрицательных бактерий. *Y. pestis* (чумная палочка, палочка *Китазато*) — возбудитель чумы, *Y. enterocolitica* — иерсиниоза.

Абеталипопротеинемия и гипобеталипопротеинемия. Гипобеталипопротеинемия (ℜ) и абеталипопротеинемия (ρ) — наследуемые расстройства, вызванные мутациями гена апоЛП В, главного апоЛП хиломикронов и ЛПОНП (*200100, 2p23-p24, ген *APOB*, множество аллелей; также обнаружены дефекты в большой СЕ молекулы микросомального белка-переносчика триглицеридов, *157147). При а. в крови нет β-ЛП, хиломикронов, ЛП с плотностью ниже 1,063 (ЛПНП и ЛПОНП), эритроциты имеют множественные шиповидные выросты (акантоциты), развивается дефицит витаминов Е и А (результат отсутствия ЛПНП, транспортирующих жирорастворимые витамины). Часты нарушения всасывания в кишечнике, а также (вследствие демиелинизации аксонов) нарушения координации, атаксия, нистагм, пигментная дегенерация сетчатки и отставание в умственном развитии. Стеаторея возникает вследствие недостатка апопротеина В, определяющего образование хиломикронов в клетках кишечника. **Лечение**. · Специфической терапии нет. · Диета: богатые полиненасыщенными жирными кислотами из семейства линоленовой кислоты и витамином Е продукты (растительные масла: подсолнечное, кукурузное, хлопковое, соевое, льняное, конопляное), злаковые грубого помола и бобовые. · Витамин Е (токоферола ацетат) в высоких дозах (до 100 мг/кг/сут в несколько приёмов внутрь) может уменьшить выраженность неврологических проявлений. · Одновременно назначают витамин А (ретинол) для профилактики гиповитаминоза А, т.к. токоферол в высоких дозах может вызвать его развитие. **Синонимы**: · *Бассена–Корнцвейга* синдром. · Акантоцитоз (эритроцитов).

Абсцесс. **1**. Ограниченное скопление гноя, возникающее при острой или хронической очаговой инфекции и приводящее к тканевой деструкции в очаге (нередко с перифокальным отёком). ⇔ гнойник. **2**. Полость, возникающая вследствие некротических процессов.

Авидность — интегральная характеристика силы связи между Аг и АТ, учитывающая взаимодействие всех активных центров с эпитопами Аг.

Агаммаглобулинемия — отсутствие или резкое снижение уровня γ-глобулинов сыворотки крови. А. — гетерогенная группа хронических заболеваний, характеризующихся рекуррентными бактериальными инфекциями, часто сочетается с различными аутоиммунными заболеваниями, повышен риск развития лимфом кишечника и рака желудка. ⇔ гипогаммаглобулинемия ⇔ иммунодефицит.

***Брутона* а.** — сцепленная с хромосомой Х агаммаглобулинемия (*300300, Xq21.2-q22, дефект гена *AGMX1*, кодирующего тирозинкиназу; ключевой регулятор развития В-клеток, не менее 50 аллелей; ℵ, также другие варианты): первичный иммунодефицит мальчиков, характеризующийся сниженным содержанием (вплоть до отсутствия) циркулирующих В-лимфоцитов и соответствующим снижением Ig всех изотипов (все популяции Т-клеток нормальны); выраженная восприимчивость к инфекциям (в особенности опасны пневмонии и менингиты), вызванным пиогенными бактериями (прежде всего пневмококками и *Haemophilus influenzae*); развивается после снижения содержания трансплацентарно полученных материнских АТ; необходимо постоянное введение антибиотиков и Ig ⇔ *брутоновского* типа а. ⇔ сцепленная с Х-хромосомой гипогаммаглобулинемия ⇔ сцепленная с Х-хромосомой гипогаммаглобулине-

мия новорождённых ⇔ врождённая а. ⇔ *Брутона* болезнь.

***швейцарского* типа а.** (*202500, ρ). Характерны: подверженность инфекциям любой этиологии, гипоплазия тимуса (нет Т-лимфоидных клеток и телец *Хассела*), гипогаммаглобулинемия. Известны фенокопии вследствие внутриутробного инфицирования вирусом краснухи. ⇔ тяжёлый комбинированный иммунодефицит типа I ⇔ алимфоцитарная а.

Агенезия (аплазия) — полное врождённое отсутствие органа или его части.

Агорафобия (гр. *agora* [в древней Греции агора — площадь для собраний граждан] + *-phobia,* страх) — иррациональный страх нахождения вне дома, боязнь открытого пространства.

Агликогенозы — типовая форма патологии углеводного обмена, характеризующаяся существенным дефицитом или отсутствием гликогена в клетках, гипогликемией, дистрофическими изменениями в тканях и органах, молочнокислым ацидозом. А. — компонент различных гипогликемических состояний.

Агранулоцитоз — резкое снижение числа лейкоцитов (менее $1 \cdot 10^9$/л [нейтрофильных гранулоцитов менее $0{,}75 \cdot 10^9$/л]), приводящее к повышенной восприимчивости к бактериальным и грибковым инфекциям. **Этиология** · Ионизирующая радиация и лучевая терапия, химические вещества (бензол, горчичный газ), инсектициды. · ЛС (могут привести к нейтропении и даже а.): НПВС, антиметаболиты (метотрексат, фторурацил, цитарабин), сульфаниламиды, барбитураты; диакарб, левамизол, тиамазол (мерказолил), хлорамфеникол (левомицетин), изониазид, метициллин, триметоприм, хингамин, алкилирующие вещества (циклофосфамид [циклофосфан]), противоопухолевые антибиотики (доксорубицин). · Аутоиммунные заболевания (например, СКВ). · Генерализованные инфекции — брюшной тиф, паратиф, грипп, корь, риккетсиозы, гепатиты. · Кахексия. · Генетическая предрасположенность (см. «А. наследственный»). **Типы а.** Различают миелотоксический (например, при воздействии ионизирующей радиации) и иммунный а. Последний может быть обусловлен появлением аутоантител (например, при СКВ) или АТ к гранулоцитам после приёма ЛС (гаптенов), приобретающих при попадании в организм после соединения с белком свойства Аг. Протекает обычно остро. Летальность при а., вызванном приёмом ЛС, достигает 80%. См. также «Нейтропения».

Наследственный а. Характерные признаки н.а. (нейтропений) — лихорадка, рекуррентные инфекции кожных покровов и дыхательных путей.

- **Болезнь *Костманна*** (*202700, в том числе дефект рецептора колониестимулирующего фактора гранулоцитов [138971, 1p35—p34.3, ген *CSF3R*], ρ, ассоциация с экспрессией HLA-B12). Тяжёлые и часто смертельные рекуррентные инфекции кожных покровов (фурункулёз, рожистое воспаление) и дыхательных путей наблюдают с первого месяца жизни. В костном мозге: задержка созревания нейтрофилов на стадии промиелоцита или юного миелоцита. Лечение: антибактериальная терапия, антистафилококковый глобулин. Трансплантация костного мозга — метод выбора. Синонимы: врождённая нейтропения, наследуемый а. новорождённых.
- **Врождённая алейкия** (ретикулярная дисгенезия, *267500, ρ). Врождённый агранулоцитоз и лейкопения приводят к развитию тяжёлого иммунодефицита. Часто сочетается с гипоплазией вилочковой железы.
- **Семейные нейтропении** (прогноз хороший, несмотря на частые инфекции, например фурункулёз). † Доброкачественная семейная нейтропения (*162700, ℜ). Хроническое течение, характерны язвенные поражения слизистой оболочки ротовой полости, гиперпластический гингивит, периодонтит, гиперглобулинемия. † Циклическая нейтропения (*162800, ℜ). Циклические (15—

35 дней) изменения содержания всех форменных элементов крови. Характерны лихорадка, инфекции, язвенный стоматит.

- **Синдром «ленивых» лейкоцитов** (150550, спорадические случаи вследствие новых мутаций). Лабораторно: внешне нормальные нейтрофилы с нормальными показателями фагоцитоза и антибактериальной активности, но с дефектами хемотаксиса и миграции.
- **Синдром *Грисчелли*** (*214450, 15q21, ген *MYO5A* [*MYH12*, киназа тяжёлой цепи миозина, 160777], ρ) подобен по клинике и течению синдрому *Шедьяка–Штайнбринка–Хигаси*.
- **Хроническая гранулематозная болезнь**. При недостатке в лизосомах O_2^- и H_2O_2 снижена бактерицидная активность нейтрофилов, вследствие чего фагоцитированные микроорганизмы (например, золотистый стафилококк) размножаются внутриклеточно. Характерны рецидивирующие гнойные инфекции. Заболевание нередко заканчивается летально. Диагноз подтверждают обнаружением в мазке периферической крови нейтрофилов, не способных превращать нитросиний тетразолий в тёмно-синий формазан (НСТ-тест).
- ***Шедьяка–Хигаси* синдром** (*214500, 1q42.1–q42.2, ген *CHS1*, внутрилизосомный регулятор транспорта, ρ). Первичный дефект фагоцитоза, частичный иммунодефицит, гипогаммаглобулинемия, нейтропения, тромбоцитопения. Характерны функциональный дефицит миелопероксидазы и торможение хемотаксиса. Патологические изменения гранул и ядер всех типов лейкоцитов, тельца *Дёле*. Проявления: светлая радужная оболочка, альбинизм, возможна гиперпигментация кожи, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, анемия, тромбоцитопения, изменения в костях, лёгких, сердце, а также психомоторные дефекты и предрасположенность к инфекциям. Синонимы: *Шедьяка–Штайнбринка–Хигаси* аномалия (синдром, болезнь).

Адгезия. **1**. Формирование спаек — фиброзных тяжей между противоположными серозными поверхностями в результате воспалительного процесса или травмы. **2**. Способность клеток избирательно прикрепляться друг к другу или к элементам внеклеточного матрикса (см. также «Молекулы адгезии»).

Адгезионный контакт. Прикрепление клеток к молекулам а. внеклеточного матрикса реализуют точечные (фокальные) а.к. В образовании а.к. участвуют трансмембранные рецепторы — **интегрины**, объединяющие внеклеточные и внутриклеточные структуры. А.к. содержит также винкулин, α-актинин и другие белки. Характер распределения макромолекул а. во внеклеточном матриксе (фибронектин, витронектин) определяет место окончательной локализации клетки при перестройках тканевых структур (например, при заживлении ран).

Нарушения клеточной а. Клетки способны к перемещению только после дезинтеграции адгезионных контактов. Подобную картину наблюдают при выселении злокачественных (трансформированных) клеток из опухоли и при их метастазировании, когда отдельные трансформированные клетки отделяются от опухоли, мигрируют и образуют новые опухолевые очаги (метастазы). Причиной этих осложнений служат дефекты генов, кодирующих гликопротеины клеточной а. Например, метастазы и разрастания карцином желудка, эндометрия и яичника возникают вследствие нарушения а. опухолевых клеток, содержащих мутантный ген Е-кадгерина, и экспрессии его дефектного продукта.

Аденозинтрифосфатаза (АТФаза)

Кальциевая (Ca^{2+}-насосы, Ca^{2+}-АТФазы) *откачивают* Ca^{2+} из цитозоля против значительного концентрационного градиента. Ca^{2+}-насос саркоплазматического ретикулума *откачивает* ионы кальция из цитозоля не во внеклеточное пространство (как Ca^{2+}-АТФаза плазмолеммы), а во **внутриклеточные депо кальция**

(как правило, в замкнутые межмембранные объёмы гладкой эндоплазматической сети, называемой в скелетных мышечных волокнах и кардиомиоцитах саркоплазматической сетью).

Натрий, калиевая. Na^+,K^+-насос — интегральный мембранный белок, состоящий из 2 СЕ (каталитическая СЕ α и гликопротеин β). Участки связывания Na^+ расположены на цитоплазматической поверхности α-СЕ, а K^+ — на наружной её поверхности. При гидролизе одной молекулы АТФ 3 Na^+ *выкачиваются* из клетки и 2 K^+ *закачиваются* в неё.

Протонная и калиевая. При помощи этого фермента париетальные клетки желёз слизистой оболочки желудка участвуют в образовании соляной кислоты (электронейтральный обмен внеклеточного K^+ на внутриклеточный H^+). H^+,K^+-АТФаза — гетеродимер (высокомолекулярная α-СЕ + гликозилированная β-СЕ). β-СЕ — главный Аг, к которому при пернициозной анемии и атрофическом гастрите в крови циркулируют АТ.

Аденокарцинома — злокачественная опухоль, происходящая и состоящая из железистых или железистоподобных эпителиальных клеток ⇔ железистый рак ⇔ железистая карцинома.

Аденома — доброкачественная опухоль, возникающая из железистого эпителия и сохраняющая структурное сходство с исходной тканью.

Аденоматоз — наличие множественных аденом.

Семейный полиэндокринный а. (СПЭА) — наличие функционирующей опухоли в двух и более эндокринных железах, чаще в островковой части поджелудочной железы и паращитовидной железе. Нередко сопровождается образованием пептических язв желудка и повышением желудочной секреции. ⇔ множественный эндокринный а. ⇔ множественные эндокринные неоплазии.

СПЭА I (ℜ, *131100, 11q13) — опухоли передней доли гипофиза, островковых клеток поджелудочной железы (инсулиномы) и околощитовидных желёз.

СПЭА II (ℜ, #171400, 10q11.2, мутации онкогена *RET*) — феохромоцитома, гиперплазия околощитовидных желёз, медуллярная карцинома щитовидной железы, *Кушинга* синдром, амилоидоз кожи, гипокальциемия, повышенное содержание тирокальцитонина. ⇔ синдром *Сиппла*.

СПЭА III (ℜ, #162300, 10q11.2) — множественные невромы слизистой оболочки губ, век и языка; телосложение аналогично таковому при синдроме *Марфана*, также характерны аномалии скелета, медуллярная карцинома щитовидной железы, феохромоцитома.

Адреналин — *l*-1-(3,4-дигидроксифенил)-2-(метиламино)этанол — секретируется из хромаффинных клеток, только гуморальный фактор, в синаптической передаче не участвует, агонист адренорецепторов. Деградация а. и других биогенных аминов происходит под влиянием моноаминоксидаз и катехол-*О*-метилтрансферазы. В результате образуются экскретируемые с мочой метанефрины и ванилилминдальная кислота, маркёры феохромоцитомы.

Адреноблокатор (антагонист адренорецепторов) — соединение, избирательно блокирующее или угнетающее активность симпатических адренергических нервов, препятствуя взаимодействию медиатора с адренорецепторами без нарушения процесса образования медиатора и выделения его из нервных окончаний.

Адренолейкодистрофия — сфинголипидоз, характеризующийся сочетанием лейкодистрофии и болезни *Аддисона*. Поражает преимущественно мальчиков (частота 1:20 000 рождений). Проявляется в возрасте 5–12 лет и заканчивается фатально. **Адреномиелоневропатия** — более мягкая форма — проявляется в возрасте 15–30 лет. **Биохимия и генетика**. · β-Окисление жирных кислот в пероксисомах последовательно катализируют ацил-КоА оксидаза (КФ 1.3.3.6), бифункциональный

фермент (с активностью еноил-КоА гидратазы [КФ 4.2.1.17] и 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы [КФ 1.1.1.35]) и 3-кетоацил-КоА тиолаза (КФ 2.3.1.16). Их дефекты приводят к а. Также известны приводящие к а. мутации множества других генов обмена жирных кислот (см. «Дефекты окисления жирных кислот»). **Проявления**. Гиперпигментация кожи, гипогонадизм, спастическая параплегия, генерализованная атаксия, нарушения речи и отставание в умственном развитии, повышение содержания длинноцепочечных жирных кислот в плазме крови. **Синонимы**: *Зимерлинга–Кройтцфельдта* болезнь, Меланодермическая лейкодистрофия, *Шильдера бронзовая* болезнь.

Адреномедуллин — мощный вазодилататор (52 аминокислотных остатка, выделен из клеток феохромоцитомы, из семейства относящихся к кальцитониновому гену пептидов). Содержание а. в крови значительно увеличено у больных с артериальными гипертензиями.

Адреномиметик — вещество, стимулирующее адренорецепторы (медиатор — норадреналин). ⇔ адреностимулятор ⇔ агонист адренорецепторов.

Адренохром — продукт окисления адреналина, имеет гемостатические свойства, применяют в виде стабильного производного — карбазохрома салицилата.

Адрессин, см. «Молекула адгезии MACAM1», «Маркёр, CD44».

Адъюванты (от лат. *adjuvans*, помогать) — вещества, введение которых одновременно с Аг (или гаптеном) усиливает иммунный ответ. Другими словами, а. — носитель, повышающий иммуногенность различных Аг и гаптенов. Распространённые аа. — суспензии неорганических веществ, на которых адсорбируется Аг. Классический пример — коллоидная суспензия из убитых туберкулёзных палочек, вазелина, ланолина, известная также как *полный адъювант Фройнда*.

Адъювантный (лат. *adjuvans*) — вспомогательный (о методе, лечении, ЛС и т.п.).

Азооспермия, см. «Бесплодие мужское».

Азуроцидин — катионный антимикробный белок с M_r 29 кД.

Акантоцит — эритроцит с множественными шиповидными выростами.

Аквапорины (AQP) — семейство мембранных пор для воды (рис. п-01). Идентифицировано 10 аа. AQP3, AQP7 и AQP9 дополнительно проницаемы для глицерола и других небольших молекул, а AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5 — только для воды. Молекула а. состоит из двух половин — двух повторов трёх спиралей, являющихся зеркальным отражением друг друга, повёрнутым на 180°. При складывании обеих половин а. формируется водная пора. AQP1 появляется в эритроцитах после рождения практически одномоментно с формированием способности почки концентрировать мочу (вероятно, AQP1 способствует регидратации эритроцитов, обезвоженных в гипертонической среде капилляров мозговой части почки). Экспрессия AQP1 происходит в почке (проксимальные извитые канальцы и тонкий отдел петли *Хенле*) плода начиная с II триместра беременности. Полной экспрессии этот водный канал достигает после рождения, что связывают со способностью почки концентрировать мочу. В тканях глаза AQP1 обеспечивает гомеостаз внутриглазной жидкости. AQP2 экспрессируется только в собирательных трубочках почки. Активность этого канала регулирует АДГ, увеличивая реабсорбцию воды из просвета трубочек в межклеточное пространство. AQP3 — водный канал базолатеральных мембран собирательных трубочек почки. Экспрессия AQP3 найдена также в печени, поджелудочной железе, кишечнике, селезёнке, простате. AQP4 экспрессируется в клетках эпендимной выстилки сосудистого сплетения желудочков и водопровода мозга, в синтезирующих АДГ нейросекреторных нейронах гипоталамуса. Этот канал расценивают как осморецептор. AQP5 принимает участие в формировании слёзной жидкости, слюны, секретов желёз воздухоносных путей.

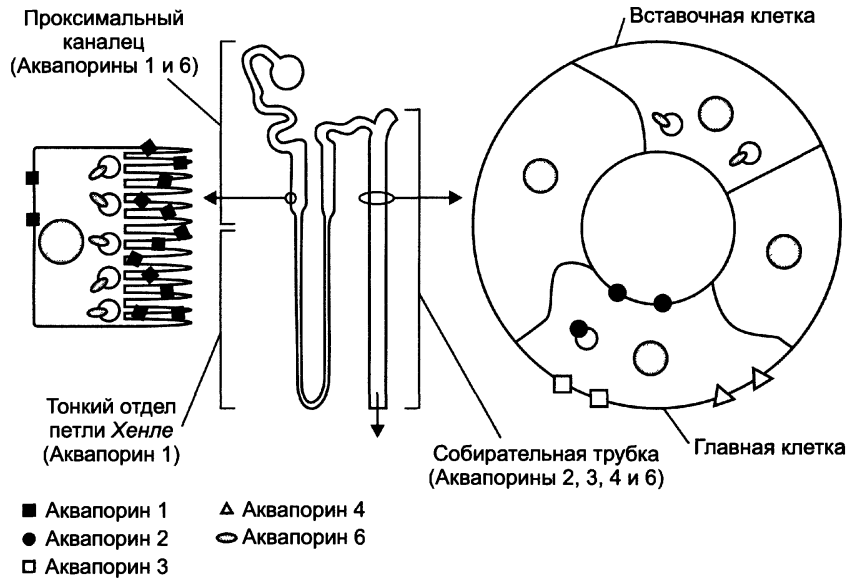


Рис. п-01. Аквапорины в почке. AQP1 экспрессируется в апикальной и базолатеральной мембране клеток проксимального канальца нефрона и нисходящей тонкой части петли *Хенле*, формируя каналы с высокой проницаемостью для воды. AQP2 главных клеток собирательных трубочек сосредоточен внутри везикул и транспортируется в апикальную мембрану в присутствии АДГ. AQP3 и AQP4 расположены в базолатеральной мембране главных клеток собирательных трубочек. AQP6 содержится во внутриклеточных везикулах клеток проксимального канальца и во вставочных клетках собирательных трубочек.

Акне — угри обыкновенные — стимулируемое андрогенами воспаление сальных желёз, приводящее к образованию комедонов, папул, воспалительных пустул и (иногда) к рубцеванию; впервые появляются при половом созревании и в подростковом возрасте. Почти у всех подростков имеются угри различной степени выраженности. 15% подростков обращаются за медицинской помощью. Чаще страдают мужчины.

Акроцефалия (*башенный* череп) — череп с высоким лбом, сглаженными надбровными и височными выступами вследствие преждевременного окостенения венечного и затылочного швов.

АКТГ, см. «Проопиомеланокортин».

Активатор плазминогена тканевый. 1. См. «Недостаточность а.п.». 2. Продукт генной инженерии, вызывающий лизис тромбов, закупоривающих коронарные артерии (используют в терапии инфаркта миокарда).

Активины — пептидные гормоны, вырабатываемые зернистыми клетками фолликулов яичника и в плаценте, стимулируют секрецию ФСГ *in vitro*. Значение аа. для регуляции овариального цикла находится под вопросом.

Актиномикоз — хроническая инфБ человека, вызываемая *A. israelii*, *Arachnia propionica* у человека. Характерно развитие хронических деструктивных процессов и гранулём. Обычны поражения шейно-лицевой области, грудной и брюшной полостей. ⇔ болезнь лучисто-грибковая.

Акупунктура — восточный метод лечения, заключающийся в прокалывании тонкими иглами специфических зон с целью обезболивания при хирургических вмешательствах, для уменьшения болевого синдрома, а также с лечебной целью. - ⇔ иглоукалывание ⇔ иглорефлексотерапия.

Алкалоз — форма нарушения КЩР, характеризующаяся сдвигом соотношения между анионами кислот и катионами оснований крови в сторону увеличения катионов (pH >7,44). А. может быть респираторным (при начинающемся грамотрицательном сепсисе, отравлении салицилатами, поражении ЦНС, тромбоэмболии лёгочной артерии, хронической сердечной и печёночной недостаточности, неконтролируемой гипервентиляции при ИВЛ, а также гипертиреозе и беременности) и метаболическим (при рвоте, теряющей хлориды диарее, приёме диуретиков, передозировке гидрокарбоната натрия, гиперкортицизме).

Метаболический а. характеризуется повышением pH крови и увеличением концентрации бикарбоната. **Этиология.** Увеличение уровня бикарбоната плазмы крови происходит в результате повышенного его образования в желудке или в почках со снижением почечной экскреции или в результате экзогенного применения бикарбоната или других щелочей. · Рвота. · Применение диуретиков и минералокортикоидов. · Применение щелочей в виде бикарбоната натрия (например, при кардиореанимации) или в виде органических ионов (например, лактата, цитрата и ацетата, метаболизирующих в бикарбонат в печени). · Быстрая коррекция гиперкапнии. Вслед за длительным респираторным а. компенсаторно повышается образование бикарбоната почками. Если затем (за счёт ИВЛ) pCO_2 артериальной крови резко снижается, развивается преходящая гипербикарбонатемия и повышается pH крови (состояние, обозначаемое как постгиперкапнический м.а.). **Лечение.** · Коррекция основного заболевания. · Уменьшение выведения почками бикарбоната путём увеличения объёма внеклеточной жидкости с помощью растворов, содержащих NaCl. · При м.а. с гипокалиемией (например, при чрезмерной минералокортикоидной активности) — препараты калия (например, хлорид калия). · При гиперкапническом м.а. — натрия или калия хлорид (при гиповолемии) или хлорид аммония.

Респираторный а. характеризуется увеличением pH и снижением pCO_2 крови. **Этиология.** Р.а. связан с избыточным удалением CO_2 через лёгкие. Причины: любые нарушения, связанные с неадекватным увеличением частоты дыхания и выведения CO_2. · Возбуждение (истерическая гипервентиляция) — наиболее частая причина р.а. · Отравление салицилатами. · Гипоксия. · Любое воспалительное или объёмное поражение лёгкого. · Патология ЦНС (инсульт, опухоль, инфекция, травма). · Грамотрицательная септицемия. · Печёночная недостаточность. **Лечение.** Главная цель — коррекция основного заболевания. В случаях тяжёлого р.а. (pH >7,6) может возникнуть необходимость в применении обогащённых CO_2 дыхательных смесей или в управляемом дыхании.

Острый р.а. Увеличение частоты дыхания приводит к избыточному выведению CO_2 лёгкими, что в свою очередь вызывает повышение pH крови. При остром снижении pCO_2 крови на каждые 10 мм рт.ст. уровень бикарбоната плазмы снижается на 2 мэкв/л, а pH крови возрастает на 0,08.

Хронический р.а. В течение нескольких часов после острого снижения pCO_2 артериальной крови уменьшается секреция H^+ в дистальной части нефрона, что приводит к уменьшению бикарбоната плазмы крови. При хроническом снижении pCO_2 крови на каждые 10 мм рт.ст. уровень бикарбоната плазмы уменьшается на 5–6 мэкв/л, а pH крови возрастает только на 0,02.

Алкаптонурия (гомогентизинурия) — врождённое нарушение обмена фенилаланина и тирозина (недостаточность гомогентизат-1,2-диоксигеназы [*203500, КФ 1.13.11.5, ген *AKU*, 3q2, p]), характеризующееся экскрецией гомогентизиновой кислоты с мочой. Обычно проявляется остеоартритами. При хранении мочи или добавлении щёлочи моча темнеет (результат образования продуктов полимеризации гомогентизиновой кислоты). Характерен охроноз (например, голубоватая окраска ушей) и артриты.

Аллель — одна из двух или более альтернативных форм гена, каждая из которых характеризуется уникальной последовательностью нуклеотидов, аа. занимают одинаковые позиции (локусы) в гомологичных хромосомах. ⇔ аллеломорф ⇔ аллельный ген.

Аллоантигены (изоантигены) — Аг конкретного индивидуума, обладающие иммуногенностью по отношению к другим представителям этого вида, но не к организму–донору трансплантата. Яркий пример изоантигенов — **групповые Аг крови**, присутствующие на мембранах эритроцитов и других клеток. Поскольку человек обладает естественными АТ к групповым Аг крови, последние приобретают свойства сильных трансплантационных Аг. Поэтому перед трансплантацией и гемотрансфузией необходимо определить группы крови донора и реципиента.

Алопеция — стойкое или временное, полное или частичное выпадение (отсутствие) волос на голове. ⇔ облысение.

Альбинизм — врождённый дефицит или отсутствие пигмента в коже, волосах, радужке и сетчатке глаза или только в радужке глаза за счёт нарушения обмена тирозина при синтезе меланинов. Клинически принято различать генерализованные (кожно-глазные), изолированные (глазные) и смешанные типы альбинизма. Известно не менее 10 отдельных форм альбинизма, для каждой из которых идентифицирован поражённый ген.

Кожно–глазной а. классифицируют по активности тирозиназы.

- Тип 1 (ксантизм, жёлтый альбинизм, *203100; у гомозигот нет активности тирозиназы, ρ) — тирозиназа-негативный. Ребёнок рождается *мертвенно-бледным*, затем постепенно появляется жёлтая пигментация кожи и волос, выраженная глазная патология. Известно не менее 60 аллелей, некоторые фенотипы выделены как отдельные формы типа 1.
- Тип 2 (*203200, ген *OCA2* [*P, PED, D15S12*], 15q11.2-q12, ρ) — тирозиназа–позитивный. Клинически: альбинизм, нистагм, снижение зрения. Лабораторно: нормальная активность тирозиназы.
- Тип 3 (#203290, ген *TYRP1*, ρ) — мутация гена тирозиназазависимого белка 1 (115501); вероятно, аллельна типу 2. Клинически: неполный альбинизм, нистагм, пигмент присутствует в сетчатке, косоглазие. Лабораторно: нормальная активность тирозиназы.

Альвеолит фиброзирующий — общий термин для группы заболеваний, характеризующихся диффузной воспалительной инфильтрацией альвеол, обратимым интерстициальным пневмонитом, прогрессирующим до диффузного лёгочного фиброза.

Альдостерон (11β,21-дигидрокси-3,20-диоксо-4-прегнен-18-аль, мол. масса 360,45) — основной минералокортикоид. Другие стероиды надпочечника, расцениваемые как глюкокортикоиды (кортизол, 11-дезоксикортизол, 11-дезоксикортикостерон, кортикостерон), имеют и минералокортикоидную активность, хотя — сравнительно с а. — их суммарный вклад мал. **Регуляторы секреции** а. Ангиотензин II — компонент системы «ренин-ангиотензины» — главный регулятор синтеза и секреции а.; этот пептид *стимулирует* выброс а., тогда как атриопептин *ингибирует* синтез а. Эффекты гипо- и гипернатриемии реализуются через систему «ренин-ангиотензины–АДГ», эффекты K^+ не зависят от содержания в крови Na^+ и ангиотензина II: гиперкалиемия *стимулирует* секрецию а., гипокалиемия *тормозит* секрецию минералокортикоидов. $ПгЕ_1$ и $ПгЕ_2$ *стимулируют* синтез а., а $ПгF_1\alpha$ и $ПгF_2\alpha$ *тормозят* секрецию минералокортикоидов. Травмы и стрессовые состояния *увеличивают* секрецию а. А. практически не связывается с белками плазмы крови, по этой причине время его циркуляции в крови (время полужизни) не превышает 15 мин. А. из крови удаляется печенью, где он трансформируется в экскретируемый почками тетрагидроальдостерон-3-глюкуронид. **Функция**

минералокортикоидов — поддержание баланса электролитов жидкостей организма, осуществляется посредством влияния на реабсорбцию ионов в почечных канальцах: а. *увеличивает* реабсорбцию Na^+ (задержка натрия приводит к увеличению содержания воды в организме и повышению АД) и *увеличивает* экскрецию K^+ (потеря калия вызывает гипокалиемию); а. *увеличивает* реабсорбцию Cl^-, бикарбоната и почечную экскрецию H^+. **Рецептор** а. — внутриклеточный полипептид с M_r 10^7 кД, связывает а. (также глюкокортикоиды) и активирует транскрипцию генов. Дефекты рецептора ведут к развитию псевдогипоальдостеронизма (задержка калия, потеря натрия, гипертензия при нормальной или даже повышенной секреции а.).

Амавроз — обусловленная поражениями ЦНС полная слепота на один или оба глаза при сохранности зрачковой реакции на свет.

Аменорея — отсутствие менструаций в течение 6 мес и более. А. — не самостоятельный диагноз, а симптом, указывающий на анатомические, биохимические, генетические, физиологические или психические нарушения. Частота вторичной а. — не менее 3%. **Виды а.** · Истинная: нет циклических изменений в яичниках, эндометрии и во всём организме, менструаций нет. Гормональная функция яичников резко снижена, половых гормонов для осуществления циклических изменений эндометрия недостаточно. · Ложная: отсутствие периодического выделения крови из влагалища при наличии циклических изменений в яичниках, матке и во всём организме (например, сплошная девственная плева, атрезия влагалища и шейки матки; кровь, выделяющаяся при менструациях, скапливается во влагалище [гематокольпос], матке [гематометра], трубах [гематосальпинкс]). · Физиологическая: отсутствие менструаций перед или сразу после менархе, во время беременности и лактации, после менопаузы. † У многих девочек-подростков длительность а. составляет от 2 до 12 мес в течение первых 2 лет после менархе. † Спонтанная менопауза может возникать у женщин уже после 30 лет. · Патологическая: † Первичная: отсутствие менструаций и других признаков полового созревания до 14 лет или отсутствие менструаций до 16 лет при наличии других признаков полового созревания. † Вторичная: отсутствие менструаций в течение 3 циклов подряд с предшествующими нормальными менструациями.

Этиология.

- Первичная а. † Поражение гонад: синдромы *Тёрнера*, тестикулярной феминизации, резистентных яичников, аномалии развития матки и яичников. † Внегонадная патология: гипопитуитаризм, гипогонадотропный гипогонадизм, задержка менархе, врождённая гиперплазия надпочечников. † Нарушение проходимости входа во влагалище, влагалища, шеечного канала и полости матки.
- Вторичная а. † Психогенная а. (стресс). † Гипоталамическая форма — а. на фоне похудания. † Гипоталамо-гипофизарная форма. ‡ Гиперпролактинемия — функциональная и органическая формы. ‡ Гипогонадотропная. ‡ Послеродовый гипопитуитаризм (синдром *Шеана*). ‡ Прекращение приёма пероральных контрацептивов. ‡ ЛС: пероральные глюкокортикоиды, даназол, аналоги люлиберина, химиотерапевтические препараты. ‡ Декомпенсированные эндокринопатии: СД, гипо- и гипертиреоз. † Надпочечниковая форма. ‡ Постпубертатный адреногенитальный синдром. ‡ Вирилизирующая опухоль надпочечников. ‡ Яичниковая форма. ‡ Синдром истощения яичников. ‡ Синдром рефрактерных яичников. ‡ Вирилизирующие опухоли яичников. † Маточная форма. ‡ Синдром *Ашермана*. ‡ Специфический эндометрит.

Генетические аспекты. Существует множество наследуемых заболеваний, сопровождаемых а.

Факторы риска: физические перегрузки, нарушения питания (в том числе переедание и голодание), психоэмоциональный стресс.

Аменция (слабоумие, лишение разума) — форма помрачения сознания с преобладанием растерянности, бессвязности мышления, речи и движений. ⇔ синдром аментивный.

Амилоид — аморфное, эозинофильное, гиалиноподобное вещество, откладывающееся диффузно во внеклеточном пространстве в различных органах и тканях при амилоидозе.

Амилоидоз — патология неясной этиологии (диспротеиноз), характеризующаяся внеклеточным накоплением амилоида в тканях и органах, что приводит к склерозу, атрофии, потере функции. ⇔ амилоидная дистрофия.

Аминоацидемия — повышенное содержание в сыворотке крови одной или нескольких аминокислот; возникает в результате наследственно обусловленных расстройств обмена аминокислот или нарушения дезаминирующей функции печени. Как правило (но не всегда), аминоацидемия сопровождается аминоацидурией.

Аминоацидурия (аминокислотурия) — выведение повышенного количества аминокислот с мочой или наличие в моче продуктов их обмена, в норме в ней не содержащихся (например, КТ); развивается преимущественно вследствие наследственных нарушений транспорта аминокислот через эпителий почечных канальцев. Суммарная частота различных *урий* (включая фенилкетонурию) достигает (по некоторым, скорее заниженным, оценкам) 1:200 новорождённых. **Лечение** проводят индивидуально (в зависимости от конкретного дефекта). Общие принципы: · Диета с пониженным содержанием белка. · Обильное питьё. · Ощелачивание мочи для предупреждения образования камней. · D-пеницилламин (в рефрактерных случаях при цистинурии). · Никотинамид перорально (при болезни *Хартнапа*). · Литотомия (по показаниям). **Профилактика**. Серьёзные и нерешённые проблемы — доступная сеть генетического консультирования и тотальный скрининг новорождённых (как и ЭКГ для идентификации врождённых дефектов ССС).

Болезнь *Хартнапа*, см. «Триптофанурия».

Гомоцистинурия — расстройство обмена метионина, характеризующееся выделением гомоцистина с мочой, задержкой умственного развития, эктопией хрусталика, редкими светлыми волосами, вывернутыми наружу коленями, тенденцией к судорожным реакциям, анемией, явлениями тромбоэмболии (ИБС) и жировым перерождением печени. Существует несколько наследственных (ρ) форм заболевания. **Этиология**. · Недостаточность цистатион(он) β-синтетазы. · Дефект метаболизма витамина B_{12} (277400). · Недостаточность N(5,10)-метилентетрагидрофолат редуктазы. · Избирательная мальабсорбция витамина B_{12} (261100, синдром *Иммурслунд—Грасбека*, 10p12.1; *MGA1*).

Цистатион(он)-β-**синтетазы недостаточность** (*236200, КФ 4.2.1.22, 21q22.3, ген *CBS*, 9 дефектных аллелей, ρ). Клинически: эктопия хрусталика, высокий риск развития инфаркта миокарда, умственная отсталость, психиатрическая патология, *марфаноидное* телосложение, остеопороз, возможен панкреатит. Лабораторно: г., метионинурия.

Недостаточность метилкобаламина (*236270). Развивается зависимая от витамина B_{12} гомоцистинурия с мегалобластной анемией и тяжёлой умственной отсталостью. Лабораторно: г., гипометионинемия, содержание в крови фолиевой кислоты и витамина B_{12} нормальное.

Двухосновная а. — наследственный дефект транспорта лизина, орнитина и аргинина (но не цистина). Выделяют два типа заболевания. Тип 1 (*222690): диарея, выраженное отставание в умственном развитии, непереносимость фенотиазинов. Тип II (222700, 14q11.2, ген *LPI*) изучен у финнов: для гомозигот характерна гипераммониемия, непереносимость белка (лизинурическая).

Амины — азотсодержащие органические соединения — продукты замещения одного или нескольких атомов водорода в молекулах аммиака или гидроокиси аммония на органические радикалы; многие аа., применяемые в промышленности (особенно ароматические, например анилин, фенилгидразин и др.), токсичны для человека.

Биогенные аа. — продукты ферментативного декарбоксилирования некоторых аминокислот; многие б.а. обладают высокой биологической активностью (гистамин, тирамин, серотонин, катехоловые аа.).

Катехоловые аа. синтезируются из тирозина по цепочке: тирозин (превращение тирозина катализирует тирозин гидроксилаза, ген *TH*, 191290, 11p15.5, КФ 1.14.16.2) → ДОФА (ДОФА-декарбоксилаза, КФ 4.1.1.28) → дофамин (дофамин-β-гидроксилаза, см.) → норадреналин (фенилэтаноламин-*N*-метилтрансфераза, ген *PNMT*, 171190, 17q21-q22, КФ 2.1.1.28) → адреналин. Мутации этих генов приводят к блокированию синтеза соответствующих продуктов и накоплению субстратов. Рецепторы к.а. — адренергические, дофамина — дофаминергические.

Амиотрофия

***Кугельберга–Веландер* а.** (ρ, *253 600) — медленно прогрессирующая атрофия мышц проксимальных отделов конечностей, обусловленная поражением мотонейронов передних рогов спинного мозга; проявляется слабостью, непроизвольными сокращениями отдельных мышц. Начало заболевания — между 2 и 17 годами жизни. ⇔ а. псевдомиопатическая ⇔ дистрофия мышечная прогрессирующая с фибриллярным подёргиванием ⇔ *Кугельберга–Веландер* болезнь ⇔ юношеская (ювенильная) проксимальная мышечная а.

Наследственная невральная а., см. «Болезнь *Шарко–Мари–Тута*».

Амниоцентез — прокол амниотического мешка с целью получения амниотической жидкости.

Амплификация — увеличение числа копий определённого фрагмента ДНК.

Анаплазия — стойкая дедифференцировка клеток злокачественной опухоли с изменением их структуры и биологических свойств.

Анасарка — распространённый отёк подкожной клетчатки, крайняя степень выраженности отёков при различных заболеваниях.

Анафилаксия — острая системная реакция сенсибилизированного организма на повторный контакт с Аг, развивающаяся по типу I аллергических реакций и проявляющаяся острой периферической вазодилатацией. Крайнее проявление анафилаксии — анафилактический шок.

Ангидроз — отсутствие потоотделения.

Ангиогенин — белок, стимулирующий рост кровеносных сосудов в нормальных и трансформированных тканях (см. также «Белок катионный»).

Ангиопоэтины. 1. а.-1 — проангиогенный фактор, опосредующий мезенхимно-эндотелиальные взаимодействия при развитии сердца и сосудов, оказывает антиапоптозное действие в отношении эндотелиальных клеток и стабилизирует структуру сосудов. **2. а.-2** — антагонист а.-1 — участвует в перестройке сформированных сосудов во взрослом организме, а также экспрессируется в эндотелии сосудов опухолей перед их регрессией.

Ангиография — рентгенологическое исследование кровеносных и лимфатических сосудов после введения в них контрастного вещества. А. — инвазивная процедура.

Ангиома — доброкачественная опухоль, развившаяся из кровеносных (гемангиома) или лимфатических (лимфангиома) сосудов.

Ангиопластика — пластическая операция на сосудах.

Баллонная а. — расширение просвета артерии с помощью специального раздуваемого баллона, подводимого к месту сужения сосуда.

Коронарная а., см. «Дилатация баллонная и стентирование».

Стентирование, см. «Дилатация баллонная и стентирование».

Чрескожная транслюминальная коронарная а. — расширение суженного атеросклеротическим процессом участка коронарной артерии миниатюрным баллоном под большим давлением при визуальном контроле во время ангиографии. Параллельно с расширением просвета коронарной артерии в последнее время проводят стентирование (имплантацию в место сужения стентов — тончайших проволочных каркасов, предотвращающих рестеноз)

Ангиоретикулема — доброкачественная опухоль, состоящая из большого количества капилляров и межсосудистой ретикулярной ткани; возникает в мозжечке, реже в продолговатом и спинном мозге.

Ангиотензины — биологически активные полипептиды, образующиеся из ангиотензиногена и повышающие АД в результате сужения кровеносных сосудов.

А.I — неактивная форма а., предшественник а. II — декапептид, образующийся из ангиотензиногена под действием ренина.

А.II — активная форма а. — октапептид, образующийся из а. I под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Этот процесс осуществляется в основном в лёгких (примерно 50% образующегося а. II), в плазме крови и интерстициальной ткани почек (около 10–20% а. II). А. II инактивируется под влиянием ангиотензиназ. А. II — мощный вазоконстриктор (за счёт сокращения ГМК артериол) и стимулятор синтеза альдостерона.

АПФ (ρ, *106180, КФ 3.4.15.1, ген *DCP1*, 17q22-q24) участвует в конверсии а. I в а. II и катаболизме функционального антагониста а. II — брадикинина — двух пептидов, регулирующих тонус сосудов и пролиферацию ГМК. На подавлении активности этого фермента основано действие ингибиторов АПФ.

А.III — гептапептид, производное а. II, имеет сходное с ним действие, но меньше влияет на кору надпочечников.

Аневризма — локальное расширение просвета кровеносного сосуда или сердца вследствие патологических изменений их стенки или аномалий развития. Наибольшее клиническое значение имеет аневризма аорты.

Анемия — любое состояние, при котором количество эритроцитов, содержание Hb и Ht снижены относительно нормы. Это относится к концентрации переносящего кислород материала в определённом объёме крови (в отличие от общего количества при олигоцитемии, олигохромемии и олигемии)

Апластическая а. — а., характеризующаяся выраженным снижением образования эритроцитов и Hb. Обычно ассоциирована с гранулоцитопенией и тромбоцитопенией из-за гипоплазии или аплазии красного костного мозга ⇔ гипопластическая а.

B_{12}-дефицитные а. развиваются вследствие дефицита витамина B_{12} (суточная потребность 1–5 мкг). В большинстве случаев сочетается с фундальным гастритом и ахлоргидрией. Пернициозная а. — аутоиммунное заболевание с образованием АТ к париетальным клеткам желудка или внутреннему фактору *Касла*, однако существуют B_{12}-дефицитные а. алиментарного генеза. B_{12}-дефицитные а. могут быть врождёнными или приобретёнными.

Этиология. · Витамин B_{12}-дефицитная наследственная а .† Фундальный гастрит (тип А) ‡ АТ к париетальным клеткам желудка. ‡ Иммунные нарушения

(выработка АТ к внутреннему фактору *Касла*). • Другие B_{12}-дефицитные а. † Вегетарианская диета без дополнительного приёма витамина B_{12}. † Гастрэктомия. † Синдром *приводящей петли*. † Инвазия лентецом широким. † Синдром мальабсорбции. † Хронический панкреатит. † Хронический алкоголизм. † ЛС (бигуаниды, фенилбутазон, аминосалициловая кислота, пероральные контрацептивы).

Генетические аспекты. Существует ряд генетически разнородных форм пернициозной а. • Классическая пернициозная а. взрослых (170900, предположительно ℜ) с нарушением всасывания витамина B_{12}. • Пернициозная а. у подростков с полигландулярным аутоиммунным синдромом (*240300, 21q22.3, р). • Пернициозная а. ювенильная с относительной недостаточностью всасывания витамина B_{12} и протеинурией (*261100, синдром *Иммурслунд–Грасбека*, 10p12.1, MGA1, р). При этой мегалобластной а. возможны мальформации мочевыделительного тракта и протеинурия. • Врождённая пернициозная а. (*261000, хр. 11, мутация гена *GIF*, р) вследствие отсутствия секреции гастромукопротеина при нормальных кислотности желудочного сока и морфологии слизистой оболочки. Характерна экспрессия HLA-DR2, HLA-DR4.

Патоморфология. • Костный мозг — мегалобластный тип кроветворения, повышенное содержание железа, гиперсегментированные нейтрофилы. • Желудок — фундальный гастрит, гипертрофия слизистых клеток, атрофия париетальных и главных клеток, характерен клеточный атипизм. • Спинной мозг — дегенерация миелина задних и боковых столбов, дегенеративные изменения ганглиев задних корешков (фуникулярный миелоз). • Дегенерация периферических нервов.

Клиническая картина определяется дефицитом витамина B_{12}. • Общие признаки а. (слабость, одышка, тахикардия, бледность, шум в ушах и др.). • Фуникулярный миелоз (парестезии, снижение вибрационной чувствительности, атрофии мышц, полиневрит, патологические рефлексы). • Нарушение координации (положительные проба *Ромберга* и пальценосовая проба). • Психические нарушения (спутанность сознания, депрессия, деменция). • Со стороны ЖКТ — атрофический глоссит (малиновый *лакированный* язык), гепатоспленомегалия, анорексия. • Кожа — гиперпигментация, пурпура, витилиго.

Лечение

Общая тактика. • Лечение необходимо проводить пожизненно. • Режим амбулаторный. • Эндоскопическое обследование каждые 5 лет для исключения рака желудка или по показаниям. • Диета с повышенным содержанием белка.

Лекарственная терапия. Витамин B_{12} (цианкобаламин) — по 100 мкг п/к ежедневно в течение 1 нед, затем 1 р/нед в течение 1 мес и далее 1 р/мес в течение всей жизни.

Течение и прогноз благоприятные при своевременном и адекватном лечении витамином B_{12}. Признаки поражения ЦНС могут сохраняться, если лечение пациента было начато через 6 мес и более от начала заболевания.

Синонимы: злокачественная а., *Аддисона–Бирмера* болезнь, *Бирмера* болезнь, *Аддисона–Бирмера* а.

Гемолитическая а. — общее название а., вызванных разрушением эритроцитов.

Аутоиммунная гемолитическая а. (АИГА) характеризуется развитием усиленного гемолиза в результате выработки АТ к собственным неизменённым Аг эритроцитов. А. носит приобретённый характер. В 50% случаев причина синтеза аутоантител не известна. Существуют факторы, предрасполагающие к

возникновению аутоиммунного гемолиза, — неопластические процессы (лейкоз, множественная миелома, лимфома, тимома), диффузные заболевания соединительной ткани, вирусная инфекция (например, гепатит), микоплазменная инфекция, приём ЛС (метилдофы, антибиотиков в высоких дозах). **Патогенез**. Пусковой механизм — выработка АТ к собственным эритроцитам. При разных формах АИГА характер АТ и их специфичность различны, что и определяет клиническую картину заболевания. Различают два типа АТ — тепловые АТ (реагирующие с эритроцитами при температуре тела не менее 37 °С) и холодовые АТ (реагирующие с эритроцитами при температуре менее 37 °С). Образующийся комплекс «эритроцит—АТ» поглощается макрофагами селезёнки (внесосудистый гемолиз). Другая форма гемолиза (внутрисосудистый) возникает в результате агглютинации эритроцитов при незначительном воздействии холода. Последствия гемолиза — а., желтуха, активация свёртывающей системы крови. Также аутоиммунные АТ могут вырабатываться к тромбоцитам, вызывая тромбоцитопению.

Лечение

Режим — стационарный.

Глюкокортикоиды назначают при установлении диагноза АИГА для подавления иммунного ответа.

Спленэктомия. Неэффективность лечения глюкокортикоидами, выявляемая по нарастанию а., процента ретикулоцитов, требует проведения спленэктомии уже в самом начале болезни.

Иммунодепрессанты. При неэффективности спленэктомии или наличии к ней противопоказаний назначают циклоспорин, антилимфоцитарный глобулин, а при отсутствии эффекта — циклофосфамид, азатиоприн, метотрексат и др.

Заместительная терапия. Трансфузии эритроцитов проводят по строгим показаниям. Очень часто переливаемые эритроциты либо разрушаются макрофагами селезёнки, либо вызывают выработку АТ. Чтобы избежать провоцирование аутоиммунных реакций отмытые эритроциты переливают при температуре 37 °С.

Микроангиопатическая гемолитическая а. — вторичная или врождённая а., развивающаяся вследствие сужения или обструкции мелких кровеносных сосудов, что приводит к механическому повреждению эритроцитов при их взаимодействии с эндотелием сосудов. **Этиология**. • Артериальная гипертензия. • Хронические заболевания почек. • Протезы сердечных клапанов. • Гемолитико-уремический синдром. • ДВС. • Врождённая микроангиопатическая гемолитическая а. (276850, р): полиморфная симптоматика, возможно вовлечение ЦНС; возникает вследствие отложения фибрина или образования тромбоцитарных тромбов в артериолах и капиллярах большинства органов; характерны тромбоцитопения, эпизоды лихорадки и петехиальной сыпи, гломерулопатия, мегакариоцитоз (костный мозг). **Лечение** этиотропное и общеукрепляющее.

Гиперхромная а. — общее название а., характеризующихся высоким цветовым показателем.

Гипопластическая а. — прогрессирующая нормохромная нормоцитарная гипорегенераторная а., возникающая вследствие сильного угнетения, неадекватного функционирования красного костного мозга; как правило, не сочетается с лейкопенией и тромбоцитопенией. Если процесс персистирует, может развиться апластическая а.

Врождённая г.а. (синдром *Дайемонда—Блекфэна*) — аллельный вариант а. *Фанкони* (*205900, р). От а. *Фанкони* её отличают раннее появление а. (как прави-

ло, в первые месяцы жизни), отсутствие нейтропении и тромбоцитопении. · Диагностика: макроцитоз, ретикулоцитопения, повышенное содержание HbF. · Лечение: † Преднизолон. эффективен примерно у 50%. † Переливания эритроцитарной массы.

Приобретённая г.а. (транзиторная эритропения детей, эритробластопения) проявляется несколько позднее, чем синдром *Дайемонда—Блекфэна*. Протекает обычно остро (с возможным развитием гемолитических и апластических кризов), реже — хронически. · Причины: предполагают длительное ингибирующее действие вирусов (парвовирусов) на эритропоэз. · Диагностика: ретикулоцитопения, уровень HbF нормален, концентрация железа и общая железосвязывающая способность снижены. Через 2—4 нед многие пациенты выздоравливают без лечения.

Другие формы приобретённой г.а. · Заболевания почек, печени и щитовидной железы могут привести к угнетению эритропоэза. · Гипопластическая а. может сопровождать бактериальные и вирусные инфекции. Так, парвовирус часто вызывает а. (увеличены содержание ретикулоцитов и концентрация железа в крови). Эти а. обычно протекают легко, но возможны острые гемолитические кризы; при этом костный мозг не в состоянии компенсировать повышенное разрушение эритроцитов (развивается апластический криз). · Лечение симптоматическое. Для молодых пациентов перспективна трансплантация костного мозга.

Гипохромная а. — общее название а., характеризующихся низким цветовым показателем.

Дизэритропоэтическая а. (гр. *dys-* означает нарушение, расстройство + эритропоэз) — общее название группы а., характеризующихся качественным нарушением эритропоэза.

Железодефицитная а. (ЖДА, сидеропеническая а.) — гипохромная микроцитарная гипорегенераторная (у детей гиперрегенераторная) а., возникающая вследствие абсолютного снижения ресурсов железа в организме (как правило, при хронической потере крови или недостаточном поступлении железа извне).

Частота. ЖДА наблюдают у 10—30% взрослого населения. Наиболее распространённая форма а. (80—95%). У женщин ЖДА возникает значительно чаще, чем у мужчин. По разным оценкам, до 20% женщин страдают ЖДА.

Этиология. · Хроническая потеря крови (например, при желудочно-кишечных или маточных кровотечениях). · Алиментарные факторы — недостаточное поступление железа в организм. · Нарушение всасывания железа в ЖКТ: † резекция желудка и/или кишечника; † гипоацидный (анацидный) гастрит, гастродуоденит; † синдром мальабсорбции. · Увеличение потребности организма в железе (например, у грудных детей, в подростковом возрасте, при беременности, при глистных инвазиях). · Опухоли (например, гипернефрома, рак мочевого пузыря). · Другие причины (пароксизмальная ночная гемоглобинурия, гемосидероз лёгкого).

Клиническая картина. · Общие симптомы (утомляемость, слабость, раздражительность, апатия, бледность кожных покровов и слизистых оболочек). Одышка, тахикардия, артериальная гипотензия, головная боль, головокружение, парестезии возникают при тяжёлой форме. · Специфические симптомы: † Ангулярный стоматит. † Койлонихия. † Атрофический глоссит. † Дисфагия. † Извращение аппетита (пристрастие к мелу, извести, глине, углю, зубному порошку или льду).

Возрастные особенности · ЖДА часто развивается у грудных детей, находящихся на искусственном вскармливании. · Приблизительно 60% всех слу-

чаев ЖДА наблюдают у пациентов старше 65 лет. • У пожилых людей ЖДА может привести к обострению ИБС с последующим развитием левожелудочковой недостаточности.

Беременность. ЖДА часто развивается в период беременности без коррекции питания железосодержащими добавками.

Лабораторные исследования. • *Золотой стандарт* — окрашивание аспирата костного мозга для определения содержания железа. • Лучший неинвазивный метод — определение снижения содержания ферритина сыворотки крови. • При исследовании мазка периферической крови у больных обычно выявляют гипохромную микроцитарную а., анизоцитоз, пойкилоцитоз. Мазок может быть и нормальным. † При незначительной а. или острой потере крови средний эритроцитарный объём и среднее содержание Hb в эритроцитах могут быть в норме. • Уровень Hb — менее 120 г/л, но у пациентов с повышенным уровнем Hb до заболевания (курильщики, лица с хронической гипоксемией) а. может развиться при наличии и более высоких показателей Hb. Таким образом, при использовании стандартных критериев а. необходимо проводить исследования, направленные на обнаружение скрытой а.

Лечение

Диета. • Следует ограничить употребление молока до 0,5 л/сут (для взрослых). Молоко и другие молочные продукты следует исключить полностью за 2 ч до приёма железосодержащих препаратов. • Необходимо уделять пристальное внимание количеству потребляемого белка и железосодержащих пищевых продуктов (мясные блюда, бобовые). • Для снижения вероятности развития запора у пациентов, получающих заместительную терапию препаратами железа, в рационе рекомендуют увеличить содержание растительной клетчатки.

Лекарственная терапия. • Железа закисного сульфат 300 мг 3 р/сут внутрь между приёмами пищи (обеспечивает поступление в организм 180 мг чистого железа в сутки; приём препарата во время еды снижает всасывание железа на 50%). При адекватной терапии через 7 дней в крови наблюдают ретикулоцитоз; через 2 нед уровень Hb возрастает (обычно на 0,7–1 г/нед). Отсутствие лечебного эффекта (или слабый эффект) свидетельствует о продолжающемся кровотечении, сопутствующей инфекции или злокачественном новообразовании, недостаточной дозе препарата или (очень редко) мальабсорбции железа. Содержание Hb достигает нормальных показателей в течение 2 мес лечения. Препарат следует принимать в течение 6 мес (но не более). † При непереносимости сульфата железа можно назначить или железа глюконат, или железа фумарат.

Течение и прогноз благоприятные при своевременной диагностике ЖДА и адекватной терапии железосодержащими препаратами.

***Кули* а.** — большая талассемия.

Макроцитарная а. — гемолитическая а., при которой средний размер циркулирующих эритроцитов больше, чем в норме ⇔ а. гемолитическая несфероцитарная наследственная ⇔ *Дайка–Янга* врождённая гемолитическая а.

Мегалобластная тиамин-чувствительная а. (*249270, 1q23.2–q23.3, ген TRMA, ρ) сочетается с СД и нейросенсорной тугоухостью. Проявления: мегалобластная а., чувствительная только к тиамину, кольцевидные сидеробласты, СД, нейросенсорная тугоухость, дисфония, прогрессирующая атрофия зрительных нервов, транспозиция внутренних органов, генерализованная отёчность, врождённые септальные пороки сердца. Лабораторно: аминоацидурия, недостаточность α-кетоглутаратдегидрогеназы, накопление железа в митохондриях эритробластов.

тов. См. также «Недостаточность дигидрофолатредуктазы», «Недостаточность метионинсинтетазы».

Миелофтизная а. — нормохромная нормоцитарная а., возникающая при замещении нормального костного мозга патологической тканью. **Этиология**: • лимфома, • лейкоз, • множественная миелома, • туберкулёз, • гранулематоз, • метастазы злокачественной опухоли в костный мозг. **Диагностика**: Появление незрелых лейкоцитов и ядросодержащих эритроцитов в периферической крови в непропорционально большом количестве относительно тяжести а. Пункция костного мозга и трепанобиопсия подтверждают диагноз. **Лечение** этиотропное и симптоматическое. Синонимы: миелопатическая а., лейкоэритробластоз.

Микроцитарная а. — а., при которой средний размер циркулирующих эритроцитов меньше, чем в норме. ⇔ а. гемолитическая микросфероцитарная.

Нормохромная а. — общее название а., при которых цветовой показатель находится в пределах нормальных значений.

Нормоцитарная а. — общее название а., при которых размер эритроцитов находится в пределах нормальных значений.

Пернициозная а. (не рекомендуется), см. «Анемия B_{12}-дефицитная».

При недостаточности эритропоэтина а. — нормохромная (иногда гипохромная) нормоцитарная гипорегенераторная а. Н.э. возникает при хронической почечной недостаточности, когда возрастает содержание в крови конечных продуктов азотистого обмена и клиренс креатинина <45 мл/мин. Выраженность а. обычно зависит от тяжести почечной недостаточности (наиболее тяжело протекает при первичном поражении клубочкового аппарата). **Этиология и патогенез.** • Синтез эритропоэтина подавляется высоким содержанием уремических токсинов (при а. в результате хронических заболеваний этот эффект опосредован цитокинами), что приводит к подавлению эритропоэза. • Снижена чувствительность костного мозга к эритропоэтину. • Срок жизни эритроцитов укорачивается (незначительный гемолиз). • Возможен алиментарный дефицит фолиевой кислоты или железа. • Уремический геморрагический диатез: возможны кровоизлияния в плевру, перикард, мозг. † При повреждении эндотелия сосудов почек (злокачественная артериальная гипертензия, узелковый периартериит, острая ишемия) возникает микроангиопатическая гемолитическая а. с фрагментацией эритроцитов и тромбоцитопенией (у детей протекает остро в виде гемолитико-уремического синдрома). **Лечение** этиотропное и патогенетическое. • Рекомбинантный эритропоэтин — препарат выбора. • Гемотрансфузии.

При хронических, инфекционных и онкологических заболеваниях а. (как правило, нормохромные нормоцитарные гипорегенераторные а., в 40% случаев — гипохромные микроцитарные). Эти а. занимают второе место по частоте после железодефицитной а. **Этиология и патогенез.** • Укорочение срока циркуляции зрелых форм эритроцитов в крови. • Нарушение утилизации железа (нарушается его высвобождение из депо). • Относительная недостаточность эритропоэтина (эффект опосредован подавлением его продукции цитокинами — β- и γ-ИФН). • Изменённая реакция костного мозга на эритропоэтин.

Серповидно-клеточная а. — наиболее часто регистрируемая наследственная гемоглобинопатия, характеризующаяся умеренно выраженной хронической гемолитической а., рецидивирующими острыми болевыми кризами и повышенной восприимчивостью к инфекционным заболеваниям (главным образом *Streptococcus pneumoniae*) вследствие образования патологического HbS. Заболевание диагностируют у 1% афроамериканцев, часто встречают в Азербайджане и Дагестане.

Этиология. · На молекулярном уровне. Дефект гена *HBB* (*141900, 11p15.5, классическая мутация: HbS образуется в результате замены валина на глутаминовую кислоту в положении 6 β-цепи молекулы Hb, также другие мутации, ℜ). В венозном русле HbS полимеризуется с формированием длинных цепей, изменяющих форму эритроцитов (становятся серповидными). · На клеточном уровне. Серповидные эритроциты вызывают увеличение вязкости крови, стаз; создают механическую преграду в мелких артериолах и капиллярах, приводя к тканевой ишемии (с чем связаны болевые кризы). Кроме того, серповидные эритроциты менее устойчивы к механическим воздействиям, что приводит к их гемолизу.

Проявления: умеренная желтуха, трофические язвы в области лодыжек, отставание в физическом развитии (особенно у мальчиков), приапизм, предрасположенность к апластическим и гемолитическим кризам, болевые кризы, спленомегалия, холелитиаз, аваскулярные некрозы, язвы ног, остеонекроз с развитием остеомиелита.

Лечение. · При острых болевых кризах средней степени тяжести в амбулаторных условиях — ненаркотические анальгетики (ибупрофен, парацетамол). · При острых болевых кризах в стационарных условиях — наркотические анальгетики парентерально. · Необходимо учитывать возможность развития дегидратации и ацидоза. · При развитии инфекции до получения результатов бактериологического исследования следует назначить антибиотик, активный в отношении *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. · Поддерживающая терапия — трансфузии отмытых или размороженных эритроцитов, а также антикоагулянтов. · Трансплантация костного мозга.

Осложнения. · Асептический некроз головки бедренной кости и другие некротические осложнения. · Сепсис. · Цереброваскулярные расстройства с неврологическими проявлениями. · Кардиомегалия. · Ретинопатия. · Гемосидероз.

Течение и прогноз. А. радикально не излечима. На втором десятилетии жизни количество кризов уменьшается, но осложнения возникают более часто. Некоторые пациенты умирают в детстве от некротических осложнений или сепсиса. Большинство больных доживают в среднем до 50 лет.

Синонимы: дрепаноцитоз, менискоцитоз, серповидно-клеточный синдром, менискоклеточная а., менискоцитарная а.

Сидеробластная а. (сидероахрестическая а.) — гипохромная микроцитарная гипорегенераторная а. вследствие нарушения утилизации внутриклеточного железа для синтеза Hb, несмотря на нормальное или повышенное содержание железа в митохондриях эритробластов. В результате в костном мозге увеличивается количество сидеробластов — нормобластов с характерным кольцевидным расположением гранул железа вокруг ядра (кольцевидные сидеробласты).

Классификация. · Наследственная сидеробластная а. (*301300, Xp11.21, мутации гена *ALAS2*, ℵ) обусловлена аномалией метаболизма пиридоксина (витамин B_6, кофермент для синтеза δ-аминолевулиновой кислоты) — недостаточностью синтетазы δ-аминолевулиновой кислоты. А. обычно проявляется в подростковом возрасте. Массивные дозы пиридоксина обеспечивают частичную коррекцию а. † Отдельно выделяют врождённую форму (*205950), резистентную к лечению пиридоксином; повышено содержание свободного эритроцитарного копропорфирина, а содержание свободного эритроцитарного протопорфирина снижено (недостаточность копропорфириноген оксидазы). · Приобретённые сидеробластные а. возникают под действием веществ, ингибирующих ферментные системы синтеза протопорфирина (на-

пример, свинец, алкоголь, изониазид, циклосерин, хлорамфеникол [левомицетин]), при опухолевых заболеваниях (лимфогранулематоз, множественная миелома), аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит). · В 50% случаев — идиопатическая форма. У 10% пациентов с идиопатической сидеробластной а. развивается острый лейкоз.

Лечение. · Исключение провоцирующих факторов (ЛС, алкоголь). · Всем пациентам следует пробно назначить пиридоксин в больших дозах (в большинстве случаев, исключая почти все наследственные формы, улучшения состояния нет). Аналогичен и эффект андрогенов. · Гемотрансфузии.

***Фанкони* а.** — тип рефрактерной а., характеризующийся панцитопенией, гипоплазией костного мозга и врождёнными аномалиями (низкорослость, микроцефалия, гипогенитализм, косоглазие, дефекты развития скелета, почек, микрофтальмия, умственная отсталость). Для а. *Ф.* существует 4 группы комплементации, т.е. не менее 4 генов, мутация любого из которых ведёт к развитию апластической панцитопении 4 типов (все ρ). Встречается как семейная болезнь (ρ, *227650 и *227660). ⇔ панцитопения *Фанкони* ⇔ врождённая панцитопения.

Фолиеводефицитная а. возникает вследствие снижения концентрации фолиевой кислоты в сыворотке крови менее 4 нг/мл. Часто возникает у алкоголиков.

Этиология. · Недостаточное поступление фолиевой кислоты (суточная потребность — 50 мкг, у детей и беременных — в 2–3 раза выше). · Нарушение всасывания фолиевой кислоты в кишечнике. · Повышение потребности в фолиевой кислоте (например, при беременности, злокачественных новообразованиях). · Длительный приём ЛС (триметоприм, метотрексат, сульфасалазин, пероральные контрацептивы, противосудорожные средства). · Хронический алкоголизм.

Проявления. Кроме общих симптомов а. (бледность кожных покровов, тахикардия, артериальная гипотензия и т.д.), характерны атрофический глоссит, анорексия, неустойчивый стул и незначительная желтуха (за счёт непрямого билирубина). Неврологические нарушения отсутствуют.

Лечение. · При мегалобластной а. необходимо сначала исключить наличие дефицита витамина B_{12} (пернициозную а.), т.к. в этом случае приём фолиевой кислоты приведёт к улучшению показателей крови, но не окажет влияния на выраженность неврологических нарушений. · Отказ от провоцирующих а. ЛС. · Заместительная терапия фолиевой кислотой (1–5 мг/сут).

Беременность и фолиевая кислота. Не менее 70% дефектов нервной трубки, развивающихся у эмбриона и плода, может быть предупреждено при приёме фолиевой кислоты в период предполагаемого зачатия и во время беременности.

Эритропоэтиновой недостаточности а., см. «Анемия при недостаточности эритропоэтина».

Анергия — полное отсутствие реакций организма на любые раздражители. В частности, для милиарного туберкулёза типична туберкулиновая анергия, и потому отрицательные кожные пробы не имеют дифференциально-диагностического значения.

Анеуплоидия — изменённый набор хромосом, в котором одна или несколько хромосом из обычного набора или отсутствуют, или представлены дополнительными копиями.

Анизокория — неравенство диаметров зрачков правого и левого глаза.

Анизоцитоз — появление эритроцитов аномальных размеров, при этом клетки диаметром >9 мкм называют макроцитами, <6 мкм — микроцитами. Макроцитоз в сочетании с анемией и появлением мегалобластов наблюдают при дефиците фолата и витамина B_{12}, при ряде наследственных заболеваний (например, оротовой ацид-

дурии, синдроме *Леша—Найена*). Макроцитоз без появления мегалобластов — признак заболевания печени, наблюдаемый, например, при злоупотреблении алкоголем, гипотиреоидизме. Эритроциты диаметром <6 мкм (микроцитоз) появляются в крови при гемоглобинопатиях и талассемии.

Анионная разница отражает концентрацию анионов, присутствующих в сыворотке, но обычно не определяющихся, включая отрицательно заряженные белки плазмы (в основном, альбумины), фосфаты, сульфаты и органические кислоты (например, молочную кислоту). Увеличение а.р. отражает возрастание содержания одного из названных компонентов (обычно органических кислот). Если при снижении как концентрации бикарбоната плазмы, так и pH сыворотки нет изменений а.р., следует предположить первичную потерю бикарбоната или увеличение содержания неорганических кислот.

Аниридия — отсутствие радужной оболочки.

Анкилостомидоз — гельминтоз, вызываемый *Ancylostoma duodenale*. Характеризуется эозинофилией, анемией, диспепсией, истощением. При длительном течении у детей — постоянно вздутый живот, задержка физического и умственного развития. ⇔ унцинариоз.

Аномалия *Эбштайна* — врождённый порок сердца в виде смещения створок трёхстворчатого клапана в правый желудочек, клапаны деформированы и прилежат к перегородке. Обычно расширено фиброзное кольцо и полость правого желудочка. ⇔ *Эбштайна* болезнь.

Анорексия — отсутствие аппетита при наличии физиологической потребности в питании, обусловленное нарушениями деятельности пищевого центра.

Неврогенная а. — упорное стремление к похуданию путём целенаправленного длительного самоограничения в еде, обусловленное страхом перед ожирением и прибавлением массы тела. Наблюдают вторичные эндокринные, обменные нарушения и функциональные расстройства. Часто приводит к опасному для жизни истощению. **Частота**: 1% женщин и 0,1% мужчин, чаще в возрасте 13—20 лет. **Течение и прогноз**: 40% больных выздоравливают, у 30% — состояние улучшается, в 30% случаев болезнь принимает хроническую форму. 6% больных погибают вследствие истощения или самоубийства. **Синонимы**: анорексия нервно-психическая, анорексия нервная.

Анофтальмия — врождённое отсутствие глазного яблока.

Антацид. **1**. Агент, нейтрализующий кислоту. **2**. Вещество, подавляющее секрецию соляной кислоты в желудке (например, циметидин, ранитидин). **3**. ЛС щелочного характера, снижающих кислотность желудка (например. гидрокарбонат натрия, окись магния, карбонат кальция, гидроокись алюминия). Указанные вещества связывают фосфаты, находящиеся в желудке и кишечнике, и выводят их с калом.

Антесистолия — преждевременное по отношению к возбуждению предсердий возбуждение желудочков. На ЭКГ проявляется укорочением интервала *PQ*. Встречается при синдромах *Вольффа—Паркинсона—Уайта* и *Клерка—Леви—Кристеско*.

Антиген (Аг) — вещество, несущее признаки генетически чужеродной информации и вызывающее в организме развитие специфических иммунологических реакций, т.е. индуцирующее после латентного периода состояние чувствительности и/или резистентности к инфекциям или токсинам при контакте с иммунной системой. Аг можно определить как молекулу, распознаваемую иммунокомпетентными клетками как чужеродную (не свою). Молекула Аг взаимодействует с АТ или рецептором Т-лимфоцитов. Если В-лимфоциты распознают свободную молекулу Аг, то Т-лимфоциты — фрагмент Аг на поверхности других клеток. Взаимодействие с тканями и/или АТ сенсибилизированного организма может быть продемонстрировано *in vivo* или *in vitro*.

Молекулярная масса Аг имеет существенное значение. Вещества с массой более 5–10 кД — сильные иммуногены. Исключение — нуклеиновые кислоты, обладающие большой молекулярной массой, но слабой (по сравнению с белками) иммуногенностью.

Растворимость — важное условие для проявления иммуногенности Аг. Нерастворимые белки (например, кератины) не могут находиться в коллоидной фазе и не вызывают развития иммунных реакций.

Специфичность Аг. По способности специфично взаимодействовать с АТ выделяют несколько типов Аг: видовые, групповые, гетерогенные, аллоантигены.

HLA — см. «а. главного комплекса гистосовместимости человека (HLA)».

Австралийский Аг — первый идентифицированный Аг вируса гепатита В; выделен из крови австралийского аборигена, поэтому этот Аг также называют австралийским.

Аллоантигены (изоантигены) — Аг конкретного индивидуума, обладающие иммуногенностью по отношению к другим представителям этого вида, но не к организму-донору трансплантата. Яркий пример изоантигенов — **групповые Аг крови**, присутствующие на мембранах эритроцитов и других клеток. Поскольку человек обладает естественными АТ к групповым Аг крови, последние приобретают свойства сильных трансплантационных Аг. Поэтому перед трансплантацией и гемотрансфузией необходимо определить группы крови донора и реципиента. У микроорганизмов имеются собственные изоантигены, также известные как **типоспецифичные Аг**. Например, по составу полисахаридных Аг пневмококки подразделяют на типы I, II, III и т.д., а возбудителей ботулизма — на типы A, B, C, D и т.д.

Видовые аа. представлены антигенными детерминантами, присутствующими у особей одного вида. Так, отдельные штаммы микроорганизмов могут содержать внутривидовые Аг, по которым их разделяют на серологические варианты (серовары).

Гетерогенные (перекрёстно реагирующие) **Аг** представлены антигенными детерминантами, общими для организмов разных таксономических групп. Характерный представитель — *полисахаридный Аг Форссмана*, присутствующий в эритроцитах кошек, собак, овец и почке морских свинок. У человека типичные перекрёстные Аг является **Rh-система эритроцитов:** Rh-Аг человека перекрёстно агглютинируют АТ к эритроцитам обезьян *Macacus rhesus*. Известны общие Аг эритроцитов человека и палочки чумы, вирусов оспы и гриппа. *Перекрёстно реагирующие Аг могут блокировать способность Аг-распознающих клеток идентифицировать чужеродные структуры*. Например, сходство Аг эритроцитов группы 0 и чумной палочки затрудняет распознавание последних иммунной системой; во многом это обусловливает высокую смертность от чумы.

Главного комплекса гистосовместимости человека (HLA) лейкоцитарные а. — система обозначения продуктов генов по крайней мере четырёх сцепленных локусов (A, B, C и D) шестой хромосомы. Идентифицировано более 60 аллелей, большинство из которых располагается в локусах, ответственных за продукцию HLA-A и HLA-B. ⇔ а. главного локуса ⇔ общий а. лейкоцитов ⇔ главного комплекса а.

Групповые Аг представлены антигенными детерминантами, обусловливающими внутривидовые различия у особей одного вида, что позволяет разделять их на группы.

Изоантигены, см. «Антиген. Аллоантигены».

Карциноэмбриональный а. — гликопротеин гликокаликса эмбрионального энтодермального эпителия. Не экспрессируется клетками взрослых особей, за ис-

ключением клеток некоторых опухолей (при этом Аг присутствует и в сыворотке больных). ⇔ онкофетальный а.

Неполный а., см. «Гаптен».

Органо- и тканеспецифические аа. Многие ткани организма человека имеют большое количество собственных Аг. Их идентификация позволяет различать клетки отдельных тканей, а также определять изменения в клетках при дифференцировке и трансформации.

Патологические Аг. Некоторые воздействия могут вызывать изменения клеточных молекул (в первую очередь белков), придавая им антигенные свойства. Например, под действием излучения или высокой температуры в организме образуются так называемые **лучевые** или **ожоговые Аг**. Нормальный набор клеточных Аг может изменяться в результате злокачественной трансформации, что приводит к появлению аномальных Аг. Такие **опухолевые Аг** (или **онкоантигены**) — важные маркёры злокачественного роста; их выявление — один из важных методов диагностики опухолей.

Полный а. Значительная часть Аг способна запускать иммунные реакции, выступая в последующем в качестве мишени, в отношении которой эти реакции реализуются. Такие иммуногены известны как полные Аг. Часть Аг имеют малые размеры и простое строение, тогда как другие представляют крупные и сложные молекулы, содержат множество эпитопов, каждый из которых распознают различные рецепторы лимфоцитов и/или АТ.

Простатоспецифический а. (176820, 19q13, калликреиновая протеаза, экспрессию регулируют андрогены) — маркёр рака предстательной железы. Умеренное повышение характерно для диффузной гиперплазии предстательной железы, резкое повышение — для рака предстательной железы.

Экзогенные аа. подвергаются эндоцитозу и расщеплению в антигенпредставляющих клетках. Далее фрагмент Аг, содержащий антигенную детерминанту (эпитоп) в комплексе с молекулой MHC класса II, транспортируется к плазматической мембране антигенпредставляющей клетки, встраивается в неё и предъявляется $CD4^+$ Т-лимфоцитам.

Эндогенные аа. — продукты собственных клеток организма. Чаще всего это вирусные белки, синтезируемые вирус-инфицированными клетками хозяина, и аномальные белки опухолевых клеток. Их антигенные детерминанты предъявляются $CD8^+$ Т-лимфоцитам в комплексе с молекулой MHC класса I.

Антидот — препарат, нейтрализующий яд или подавляющий его действие.

Антиидиотип — антигенсвязывающий фрагмент АТ, специфически распознающий идиотип — антигенсвязывающий фрагмент АТ, образующихся при антигенной стимуляции. Антиидиотипические АТ присоединяются в том же гипервариабельном участке идиотипического АТ, связывающего Аг. Антиидиотипические АТ образуются в норме и участвуют в регуляции иммунного ответа.

Антикоагулянты — ЛС, тормозящие процесс свёртывания крови (например, гепарин, неодикумарин, фенилин).

Антикоагулянт волчаночный, см. «Антитела антифосфолипидные», «Синдром антифосфолипидный».

Антимонголоидный разрез глаз — наружные углы глаз располагаются ниже внутренних.

Антистрептогиалуронидаза — АТ, образующиеся в организме при стрептококковой инфекции и обладающие способностью нейтрализовать стрептогиалуронидазу. Определение а. в сыворотке крови имеет диагностическое значение.

Антистрептолизин — АТ, ингибирующие или предотвращающие эффекты стрептолизина О, вырабатываемого β-гемолитическими стрептококками группы А. Кон-

центрация а. в сыворотке часто увеличивается во время или после стрептококковой инфекции, и сравнительные титры могут иметь диагностическое и прогностическое значение.

Антитело (АТ) — эффекторные молекулы гуморального иммунитета. Синтез АТ запускают Аг, поступающие в организм извне (при инфекциях, вакцинации, действии ксенобиотиков) или образующиеся эндогенно. Как правило, АТ специфически взаимодействует с комплементарным Аг. Существуют, однако, АТ, взаимодействующие с Аг-детерминантами, общими для различных Аг. Такие АТ известны как перекрёстно реагирующие, или гетероспецифичные. АТ существуют в миллионах разновидностях, и каждая молекула имеет уникальный участок связывания Аг-детерминанты. В большинстве случаев АТ представлены сывороточными гликопротеинами, мигрирующими в составе медленной фракции γ-глобулинов при электрофорезе белков сыворотки крови. Поэтому для обозначения сывороточной фракции АТ иногда применяют термин «γ-глобулины» (также «иммуноглобулины»). АТ образуют одну из основных фракций белков крови, составляя 20% массы общего белка плазмы. АТ устойчивы к действию слабых кислот и щелочей, а также к нагреванию до 60 °С. Структурная единица АТ — **мономер** — молекула цилиндрической формы, состоящая из двух идентичных тяжёлых Н-цепей [от англ. *heavy*, тяжёлый] и двух идентичных лёгких L-цепей [от англ. *light*, лёгкий]. Тяжёлые и лёгкие цепи Ig состоят из аминокислотных остатков и соединены дисульфидными (−S−S−) связями. В цепях различают вариабельную область, или V-область [от англ. *various*, разный], и константную область, или С-область [от англ. *constant*, постоянный]. V-область у разных АТ варьирует. V-области L- и Н-цепей образуют **Аг-связывающий центр** (активный центр АТ, паратоп), или **Fab-фрагмент** [от англ. *fragment*, фрагмент, + *antigen binding*, связывающий Аг]. Константная область молекулы называется **Fc-фрагмент** [от англ. *fragment crystallizable*, фрагмент кристаллизации]. В месте соединения Fab- и Fc-фрагментов расположена **шарнирная область**, позволяющая Аг-связывающим фрагментам разворачиваться для более тесного контакта с Аг. Гены, кодирующие синтез известных классов Ig, расположены в хромосомах 2, 14 и 22. См. также «Иммуноглобулины».

Ro-АТ — характерны для преимущественно кожной формы СКВ и фотосенсибилизации.

Анти-La АТ — а. к протеину в составе РНК.

Анти-RNP АТ — а. к полипептидам рибонуклеопротеидов.

Анти-Ro АТ — а. к РНК-полимеразе.

Анти-Sm АТ — а. к полипептидам коротких ядерных РНК.

Антинуклеарные АТ — а., обнаруживающие сродство к клеточному ядру. Находят в сыворотке крови при СКВ, ревматоидном артрите, коллагеновых болезнях (также у части родственников больных) и примерно у 1% здоровых лиц.

Антифосфолипидные АТ (спектр аутоантител к клеточным фосфолипидам, например к кардиолипину). Термин «волчаночный антикоагулянт» относится к группе АТ (преимущественно IgG) с ингибиторным эффектом по отношению к коагуляционно активным фосфолипидным компонентам в *in vitro* тестах изучения свёртывания крови. Встречается при СКВ, аутоиммунной тромбоцитопении.

Моноклональные а. — а, продуцируемые клоном или генетически гомогенной популяцией гибридомных клеток. Гибридомные клетки специально клонируют для получения клеточных линий, вырабатывающих специфические АТ. А., конъюгированные с радионуклидами (^{131}I, ^{90}Y, ^{67}Cu), используют для лечения ряда болезней (в особенности лимфом и лейкозов).

***Неполные* а.** содержат один Аг-связывающий центр и поэтому одновалентны (например, АТ, вырабатываемые при бруцеллёзе). Второй Аг-связывающий центр у подобных Ig экранирован различными структурами либо обладает низкой авидностью. *Н.АТ функционально дефектны*, так как не способны агрегировать Аг. Н.АТ могут связывать эпитопы Аг, препятствуя контакту с ними полных АТ; поэтому их также называют блокирующими АТ.

***Полные* а.** (в частности IgM, IgG) вызывают агрегацию Аг, видимую невооружённым глазом (например, реакция агглютинации).

Антителообразование

Генерация разнообразия АТ. Кроме различных классов Ig, между молекулами АТ существуют аллотипические, изотипические и идиотипические отличия.

Аллотипы. Аллотипические детерминанты расположены на лёгких и тяжёлых цепях Ig, генетически детерминированы и строго индивидуальны для каждого организма. Их образование обусловлено различиями небольших аминокислотных последовательностей константных участков тяжёлых и лёгких цепей в результате незначительного полиморфизма генов, кодирующих их синтез. Аллотипические различия не влияют на функциональные свойства молекул АТ и характеризуются моногенным (менделевским) наследованием.

Идиотипы. Идиотипические детерминанты определяют индивидуальную характеристику конкретного АТ и соответствуют его Аг-связывающим участкам. Все молекулы Ig, продуцируемые отдельным лимфоцитом и его потомками (то есть клоном плазматических клеток), несут один и тот же идиотип и обозначаются термином **«моноклональные АТ»**.

Изотипы. Изотипические детерминанты носят видовые признаки и идентичны у всех представителей одного вида. По их структуре различают классы и подклассы тяжёлых цепей и варианты лёгких цепей. Образование изотипических детерминант обусловлено более существенными структурными различиями в составе цепей, влияющими на функциональные свойства АТ.

Динамика антителообразования. На скорость образования АТ влияет ряд факторов: доза Аг (сила Аг-воздействия), частота Аг-стимуляции и состояние иммунной системы индивида (то есть его иммунный статус). Если организм впервые встречается с Аг, то развивается первичный иммунный ответ, а при повторном контакте — вторичный ответ.

Первичный ответ. Появлению АТ предшествует *латентный период* продолжительностью 3–5 сут. В это время происходит распознавание Аг и образование клонов плазматических клеток. Затем наступает *логарифмическая фаза*, соответствующая поступлению АТ в кровь; её продолжительность — 7–15 сут. Постепенно титры АТ достигают пика и наступает *стационарная фаза*, продолжительностью 15–30 сут. Её сменяет *фаза снижения* титров АТ, длящаяся 1–6 мес. В основу пролиферации клеток-продуцентов АТ заложен принцип селекции. В динамике антителообразования титры высокоаффинных АТ постепенно нарастают: *после иммунизации аффинность АТ к Аг постоянно увеличивается*. Первоначально образуются IgM, но постепенно их образование уменьшается и начинает преобладать синтез IgG. Так как переключение синтезов от IgM к IgG не меняет идиотипа АТ (то есть его специфичность по отношению к конкретному Аг), то оно не связано с клональной селекцией. *Особенности первичного ответа — низкая скорость антителообразования и появление сравнительно невысоких титров АТ.*

Вторичный ответ. После антигенной стимуляции часть В- и Т-лимфоцитов циркулирует в виде клеток памяти. *Особенности вторичного иммунного ответа — высокая скорость антителообразования, появление максимальных титров АТ и*

длительное (иногда многолетнее) *их циркулирование*. Основные характеристики вторичного ответа: · образование АТ индуцируется значительно меньшими дозами Аг; · индуктивная фаза сокращается до 5–6 ч; · среди АТ доминируют IgG с большой аффинностью, пик их образования наступает раньше (3–5 сут); · АТ образуются в более высоких титрах и циркулируют в организме длительное время.

Основные функции АТ. АТ через Аг-связывающие центры взаимодействуют с различными Аг. Тем самым АТ предотвращают инфицирование или элиминируют возбудитель либо блокируют развитие патологических реакций, активируя при этом все системы специфической защиты.

Активация комплемента. АТ (IgM и IgG) после связывания с Аг (микроорганизм, опухолевая клетка и др.) активируют систему комплемента, что приводит к уничтожению этой клетки путём перфорации её клеточной стенки, усиления хемотаксиса, хемокинеза и иммунного фагоцитоза.

Антителозависимая цитотоксичность. Опсонизируя Аг, АТ стимулируют их разрушение цитотоксическими клетками. Аппарат, обеспечивающий распознавание мишеней, — рецепторы к Fc-фрагментам АТ. Разрушать опсонизированные мишени способны макрофаги и гранулоциты (например, нейтрофилы).

Антитоксический эффект. АТ могут связывать и, тем самым, инактивировать бактериальные токсины.

Нейтрализация. Взаимодействуя с рецепторами клетки, связывающими бактерии или вирусы, АТ могут препятствовать адгезии и проникновению микроорганизмов в клетки организма-хозяина.

Опсонизация (иммунный фагоцитоз). АТ (через Fab-фрагменты) связываются с клеточной стенкой микроорганизма; Fc-фрагментом АТ взаимодействует с соответствующим рецептором фагоцита. Это опосредует последующее эффективное поглощение фагоцитом образовавшегося комплекса.

Циркулирующие иммунные комплексы. АТ связывают растворимые Аг и образуют циркулирующие комплексы, с помощью которых Аг выводится из организма, преимущественно с мочой и желчью.

α_1-Антитрипсин — гликопротеин, ингибитор протеазы сыворотки крови человека. Синтезируется в печени, генетически полиморфен, известно более 30 аллелей. См. также «Недостаточность антитрипсина».

Антитромбины — общее название веществ, содержащихся в плазме крови и являющихся физиологическими антагонистами тромбина (а. разрушают его). Наибольшее значение имеет антитромбин III (1q23-q25, ген *AT3*), поскольку на избирательном связывании этого вещества основано антикоагулянтное действие гепарина.

Антрациклины — противоопухолевые антибиотики (например, доксорубицин, даунорубицин, митоксантрон).

Аплазия. **1**. Отсутствие дифференцировки опухолевых клеток (атипизм). Выделяют четыре степени а. (или злокачественности), отличающиеся по степени дифференцировки и числу митозов. **2**. Полное врождённое отсутствие органа или его части (агенезия).

Апноэ — временная остановка дыхания. Постанестетическое а., см. «Недостаточность ферментов, недостаточность холинэстеразы».

Аполипопротеин (апоЛП) — белковая часть ЛП. См. «Дефекты аполипопротеинов».

Апоптоз (от гр. *apoptosis* — опадание листьев) — программированная (регулируемая) гибель клеток путём деградации её компонентов (включая конденсацию хроматина и фрагментацию ДНК) с последующим фагоцитозом макрофагами; а.

наблюдается при морфогенезе органов, удалении аутореактивных клонов иммунокомпетентных клеток, регуляции численности пролиферирующих клеточных популяций, повреждении генома клеток. Контроль а. реализуется по двум путям. «Внешний» (рецепторный) путь запускает агонист *рецептора смерти* (например, *Fas*-лиганд, TNFα). Опосредованная лигандом олигомеризация рецептора приводит к активации каспазы-8. «Внутренний» (митохондриальный) путь: большинство других проапоптозных стимулов инициирует активацию каспазы-9, что опосредует Apaf-1. Эти стимулы действуют на митохондрии, из которых выделяется цитохром с. Вместе с Apaf-1 и каспазой-9 цитохром с формирует комплекс активации (апоптосому). Каспаза-8 и каспаза-9 активируют эффекторные каспазы (например, каспазу-3), которые участвуют в протеолизе и вызывают а. Аномально повышенная устойчивость (резистентность) клеток к а. значима в патогенезе пороков развития, аутоиммунных нарушений и злокачественных новообразований вследствие подавления процесса гибели дефектных и мутантных клеток (например, при аутоиммунном лимфопролиферативном синдроме угнетён а. лимфоцитов вследствие мутации гена, кодирующего гликопротеин *Fas*). Аномально повышенная гибель клеток путём а. сопровождает острые заболевания (инфекции, ишемические повреждения), а также ряд хронических патологий (нейродегенеративные заболевания, СПИД).

Апоптосома — молекулярный комплекс активации апоптоза, включает молекулу Apaf-1, цитохром с, выделяющийся из митохондрий в ответ на действие проапоптозного сигнала, и каспазу-9.

Апоферритин — белок, связывающий железо в виде комплексного соединения гидроокиси железа и фосфорной кислоты (ферритина); обеспечивает всасывание в кишечнике и депонирование железа в организме; содержится в селезёнке, печени и слизистой оболочке кишечника.

Арахнодактилия («паукообразные» пальцы) — узкая длинная ладонь с длинными пальцами.

Аритмия сердца — нарушение формирования импульса возбуждения (частоты и периодичности) и/или его проведения по миокарду, проявляющееся обычно нарушением ритма сердечных сокращений. См. также «Блокады сердца», «Брадикардии», «Тахикардии», «Экстрасистолы».

Дыхательная а.с. — синусовая а.с., при которой происходит увеличение ЧСС во время вдоха и её уменьшение во время выдоха. Этот вид а.с. связан с изменением тонуса блуждающего нерва. Наиболее часто возникает в детском и юношеском возрасте ⇔ *Херинга* феномен.

Желудочковая а.с. — гетеротопный ритм сердца, при котором водитель ритма расположен в миокарде желудочков.

Мерцательная а.с. — фибрилляция предсердий с полной нерегулярностью интервалов между сердечными сокращениями и силы сокращений желудочков сердца. ⇔ полная а.с. ⇔ «бред» сердца.

Мерцательная брадисистолическая а.с. — мерцательная а.с., протекающая с нормальной или сниженной ЧСС и отсутствием дефицита пульса

Мерцательная тахисистолическая а.с. — учащение сердечных сокращений более 90 в мин в покое, сопровождающееся дефицитом пульса ⇔ тахиаритмия мерцательная

Примечание. В России часто применяют термин «мерцательная аритмия», в котором объединяются два различных состояния — фибрилляция предсердий и трепетание предсердий.

Реперфузионная а. — а., возникающая после возобновления кровообращения в глубоко ишемизированной части миокарда, одно из опасных осложнений

тромболитической терапии (возможно появление брадикардии, полной АВ-блокады).

Синусовая а. — а., обусловленная колебаниями автоматической активности синусно-предсердного узла; чаще всего связана с изменениями парасимпатической регуляции. Разница в интервалах *P–P* у здоровых людей обычно не превышает 0,15 с. Физиологические колебания частоты синусового ритма связаны с дыханием (дыхательная а.). Синусовая а. наиболее выражена в юношеском возрасте, у тренированных спортсменов, а также у пациентов с неврозами, нейроциркуляторной дистонией. **ЭКГ-идентификация.** · Нерегулярный ритм — неодинаковые интервалы *R–R*. Колебания продолжительности интервалов R–R, превышающие 0,16 с. · Наличие зубца P перед каждым комплексом. **Проявления**: уменьшение ЧСС на вдохе, учащение на выдохе. **Лечение** — не требуется. **Синоним**: нерегулярный синусовый ритм.

Лечение

Антиаритмические препараты.

- Класс I — блокаторы быстрых натриевых каналов, разделяют на подклассы в зависимости от влияния на длительность ПД и эффективный рефрактерный период (интервал *Q–T*).
  - † Подкласс Ia. ЛС вызывают удлинение ПД и эффективного рефрактерного периода. ‡ Хинидин. ‡ Прокаинамид (новокаинамид). ‡ Дизопирамид.
  - † Подкласс Ib. ЛС укорачивают ПД и слабо влияют на эффективный рефрактерный период. ‡ Лидокаин. ‡ Тримекаин. ‡ Мексилетин. ‡ Фенитоин (дифенин).
  - † Подкласс Ic. ЛС слабо влияют на ПД и эффективный рефрактерный период. ‡ Этмозин. ‡ Этацизин. ‡ Аллапинин. ‡ Пропафенон.
- Класс II — β-адреноблокаторы (ограничивают симпатические воздействия на сердце, угнетают синусовый автоматизм, замедляют проведение через предсердно-желудочковое соединение). † Пропранолол (анаприлин). † Атенолол. † Метопролол.
- Класс III — препараты, равномерно удлиняющие все фазы реполяризации и ПД. † Амиодарон. † Бретилия тозилат. † Соталол.
- Класс IV — антагонисты кальция (замедляя медленный кальциевый ток, угнетают предсердно-желудочковую проводимость и автоматизм синусно-предсердного узла). † Верапамил. † Дилтиазем.

Немедикаментозное лечение.

- Хирургическое (пересечение дополнительных проводящих путей, устранение очага эктопической активности и др.).
- Радиочастотная катетерная абляция (разрушение) АВ-соединения, аномальных путей проведения и аритмогенных очагов.
- Имплантация электрокардиостимулятора.
- Имплантация портативных кардиовертеров-дефибрилляторов (автоматических устройств, мониторирующих сердечный ритм и наносящих разряд электрического тока при появлении фибрилляции желудочков или желудочковой тахикардии).

Арренобластома — редкая, чаще доброкачественная, опухоль яичника. Характеризуется наличием структурных компонентов яичка (канальцев с эпителиальными клетками и стромальными клетками, подобными гландулоцитам). Может вызывать маскулинизацию. ⇔ андробластома ⇔ гинандробластома ⇔ арренома ⇔ маскулинома ⇔ тубулярная аденома.

Артериит височный (187360) — панартериит с некрозом средней оболочки и содержащими многоядерные гигантские клетки гранулёмами в височных артериях,

артериях сетчатки и головного мозга. Развивается у лиц старшего возраста и может проявляться общими симптомами, а также тяжёлой двусторонней головной болью, внезапной потерей зрения. ⇔ краниальный а. ⇔ гигантоклеточный а. ⇔ темпоральный а. ⇔ а. гранулематозный ⇔ мезартериит генерализованный гранулематозный ⇔ *Хортона–Магата–Брауна* синдром ⇔ *Шмидта–Варбурга* синдром.

Артериография — рентгеноконтрастное исследование артерии или артериальной сети.

Коронарная а. — рентгенологическое исследование венечных артерий сердца после заполнения их контрастным веществом. ⇔ коронарография.

Артрогрипоз — множественные врождённые контрактуры суставов.

Асбестоз — профессиональный пневмокониоз, развивающийся в результате систематического вдыхания пыли асбеста. Асбест — канцероген.

Асистолия — отсутствие сокращений сердца.

Аскаридоз — гельминтоз из группы кишечных нематодозов, вызываемый аскаридами (обычно *Ascaris lumbricoides*), характеризующийся в ранней стадии явлениями аллергии, а в поздней — диспептическими явлениями и осложнениями при проникновении гельминтов в другие органы, а также в результате закупорки или спазма кишечника.

Аспергиллёз — микоз, вызванный грибами рода *Aspergillus*.

Астма бронхиальная. Характеризуется повторными, остро развивающимися приступами удушья (ощущение нехватки воздуха и/или невозможности сделать вдох). Эта форма патологии выявляется у 2–4% населения. Выделяют атопический и неатопический (инфекционно-аллергический) варианты астмы. Причины атопического варианта: неинфекционные агенты (пыль, пыльца, химические вещества, компоненты шерсти животных, чешуи рыбы, корма для рыб и др.). Причины неатопического варианта: микроорганизмы, вызывающие хронические инфекции носоглотки, трахеи бронхов и лёгких. В основе патогенеза обоих вариантов бронхиальной астмы лежат механизмы развития аллергии типов I, II, III и IV.

Асцит — скопление избытка серозной жидкости (транссудата) в брюшной полости ⇔ гидроперитонеум.

Атаксия-телеангиэктазия, см. «Синдром *Луи-Бар*».

Ателектаз — отсутствие газа в части или во всём лёгком вследствие недостаточности растяжения альвеол или транспорта газа из них.

Ателия — отсутствие сосков.

Атеросклероз (гр. *athere* — кашица, *skleros* — твёрдый) — патологический процесс, приводящий к изменению стенки артерий в результате накопления липидов, образования фиброзной ткани и формирования бляшки, сужающей просвет сосуда. А. — системное заболевание, поражающее артерии эластического (аорта и её ветви) и мышечно-эластического (артерии сердца, головного мозга и др.) типов. При этом во внутренней оболочке артериальных сосудов формируются очаги липидных, главным образом холестериновых, отложений (атероматозные бляшки), что вызывает прогрессирующее сужение просвета сосудов вплоть до их полной облитерации. А. — ведущая причина заболеваемости и смертности в России, США и большинстве стран Запада.

- При хронической, медленно нарастающей облитерации клиническую картину а. определяет степень недостаточности кровоснабжения органа, питаемого поражённой артерией.
- Возможна острая окклюзия просвета артерии тромбом и/или содержимым распавшейся атероматозной бляшки, что ведёт к образованию очагов некроза (инфаркт) или гангрены органа или части тела, расположенных в бассейне поражённой артерии.

· Наиболее подвержены атеросклеротическому повреждению область бифуркации сонной артерии, коронарные артерии и брюшной отдел аорты.

Частота. 150:100 000 в возрасте 50 лет. Последствия а. — главная причина смертности. Преобладающий возраст — пожилой. Преобладающий пол — мужской (5:1).

Этиопатогенез. *Теория повреждений и накопления* основана на признании повреждающего действия различных факторов риска (см. *Факторы риска*) на эндотелий сосудов. Начинаются пролиферация ГМК и миграция макрофагов в сосудистую стенку. Через повреждённый эндотелий во внутреннюю оболочку сосуда проникают липиды и холестерин, формирующие атероматозную бляшку. Атероматозная бляшка приводит к стенозу сосуда, индуцирует активацию тромбоцитов и формирование тромбов, что ведёт к ишемии и/или некрозу поражённого органа.

Генетические аспекты. Семейная предрасположенность к а. связана с наследованием факторов риска (исключая курение и приём пероральных контрацептивов, см. также «Дефекты аполипопротеинов»).

Факторы риска. · Курение. · СД. · Артериальная гипертензия. · Ожирение. · Гиперхолестеринемия (отношение ЛПНП к ЛПВП более 5:1). · Гипертриглицеридемия. · Гиподинамия. · Инсульты и заболевания ССС в семейном анамнезе. · Приём пероральных контрацептивов.

Патоморфология. · Степень I — доклинический период заболевания. На неизменённой внутренней оболочке артерий обнаруживают единичные липидные пятна и полоски (липоидоз). · Степень II — слабо выраженный а. На неизменённой внутренней оболочке артерий — липоидоз и единичные мелкие фиброзные и атероматозные бляшки. · Степень III — значительно выраженный а. Кроме липоидоза, в артериях на утолщённой волнистой и деформированной внутренней оболочке — большое количество мелких и крупных, сливающихся фиброзных и атероматозных бляшек, атерокальциноз. · степень IV — резко выраженный а. На утолщённой и деформированной бугристой внутренней оболочке артерий — многочисленные фиброзные и атероматозные бляшки с кальцинозом и изъязвлениями.

Модели. · Моделирование а. на животных (преимущественно на кроликах) ранее проводили скармливанием значительного количества липидов. В настоящее время патогенез заболевания изучают на мышах с модифицированными генами. † Дефект апоЛП Е: развивается значительное поражение стенки сосудов, но состав ЛП в крови отличен от такового у человека. † Дефект рецепторов ЛПНП (ген *LDLR*) и отсутствие апоЛП В-48 (ген *APOB*, искажённый процессинг): значительно увеличено содержание холестерина ЛПНП, у гомозигот много выше, чем у гетерозигот. † Дефект рецепторов ЛПНП (ген *LDLR*) и гиперэкспрессия апоЛП В-48 (ген *APOB*): значительно увеличено содержание холестерина ЛПНП и триглицеридов.

Клиническая картина варьирует в зависимости от преимущественной локализации и распространённости процесса и в большинстве случаев определяется проявлениями и последствиями ишемии ткани или органа.

Лабораторные исследования. · Гиперхолестеринемия. · Гипертриглицеридемия. · Повышение ЛПНП и ЛПОНП. · Снижение ЛПВП.

Лечение

Режим амбулаторный до развития осложнений.

Диета № 10с. · Жиры: общее количество — менее 30% общей энергетической ценности пищи; животные жиры с высоким содержанием насыщенных жирных кислот — менее 7%. · Углеводы — 50–60%, повышение содержания рас-

тительной клетчатки (фрукты, овощи). · Белки — 10–20%. · Холестерин — менее 200 мг. · Соль — 1650–2400 мг. · Регулярное употребление незначительных доз алкоголя может повысить уровень ЛПВП.

Физическая активность. Физические упражнения по меньшей мере по 30 мин 3 р/нед, активный образ жизни.

Лекарственная терапия

· *Основные гиполипидемические средства*

† Статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА редуктазы) — флувастатин, ловастатин, правастатин или симвастатин снижают концентрацию ЛНОП, ЛПНП, холестерина. Большинство больных с семейной гиперхолестеринемией резистентны к статинам. При резистентности к статинам, сопутствующей триглицеридемии статины сочетают с другими гиполипидемическими средствами.

† Анионообменные смолы (секвестранты жёлчных кислот) — холестирамин или колестипол — вызывают снижение концентрации ЛПНП и холестерина. Рекомендуют назначать при умеренном повышении уровня ЛПНП, а также женщинам в предменопаузном периоде; в более тяжёлых случаях применяют комбинации препаратов с другими гиполипидемическими средствами, в частности со статинами.

† Никотиновая кислота вызывает снижение концентрации холестерина и триглицеридов и повышает уровень ЛПВП.

† Фибраты — гемфиброзил — снижают концентрацию триглицеридов и ЛПОНП и повышают ЛПВП. В связи с тем, что фибраты не снижают содержания ЛПНП, их не относят к препаратам с наибольшей эффективностью.

† Пробукол по 500 мг 2 р/сут — умеренно снижает концентрацию ЛПНП и (!) ЛПВП.

Осложнения обусловливают половину всех смертельных случаев и треть смертельных случаев у лиц в возрасте 35–65 лет. · Стенокардия. · Инфаркт миокарда. · Симптоматическая вазоренальная артериальная гипертензия. · Сердечная недостаточность. · Инсульт. · Нарушения сердечного ритма. · Хроническая почечная недостаточность. · Расслаивающая аневризма аорты. · Артериальные тромбоз и эмболия. · Внезапная смерть.

Прогноз неопределённый. Трудоспособность зависит от функциональной сохранности органов и систем с поражёнными артериями. Устранение факторов риска и повышение культурного уровня населения (как показывает опыт США) могут существенно снизить показатели смертности.

См. также «Недостаточность липаз», «Недостаточность лецитин-холестерин ацилтрансферазы», «Дефекты аполипопротеинов», «Гиперлипидемия», «Гиперхолестеринемия».

Примечание. При недостаточности белка-переносчика эфиров холестерина (*118470, 16q21, ген *CETP*, ρ) существенно замедляется развитие возрастных атеросклеротических изменений и увеличивается продолжительность жизни (дефект гена распространён у японцев). Лабораторно: низкое содержание ЛПНП и триглицеридов, высокий уровень ЛПВП.

Атопия — общее название аллергических болезней, в развитии которых значительная роль принадлежит наследственной предрасположенности к сенсибилизации, например поллинозы, аллергический ринит, крапивница.

Атрезия — полное отсутствие канала или естественного отверстия.

Атриопептин, см. «Фактор натриуретический».

Атрофия. **1**. Уменьшение массы и объёма клеток, тканей и органов вследствие гибели тканевых элементов, уменьшения пролиферации клеток, ишемии, сдавле-

ния, недоедания, снижения функции органа, нарушения гормональной регуляции метаболизма, мутаций. **2.** Форма адаптивной реакции на воздействие повреждающего фактора. Для а. характерно уменьшение размеров клетки. А. клеток обычно сочетается с уменьшением количества клеток в рассматриваемой популяции, а также с ухудшенным пополнением утерянных клеток. Эти причины приводят к уменьшению объёма органа, истончению тканевых образований (например, кожи, слизистых оболочек). При атрофии в лизосомах часто наблюдается образование липофусцина — богатого липидами бурого пигмента, образующегося из накапливаемого в лизосомах материала. **3.** Класс нозологических форм (в том числе наследственных).

***Лебера* зрительного нерва наследственная а.** (#535000) — дегенерация зрительного нерва с быстрым развитием центральной скотомы, чаще встречается у мужчин; может развиться в любом возрасте ⇔ *Лебера* а. зрительного нерва ⇔ *Лебера* синдром

АТФаза, см. «Аденозинтрифосфатаза».

Аутизм — склонность к самоизоляции, отгороженность от реального мира и утрата связей с ним, погружение в мир личных переживаний. А. обусловлен дисфункцией мозга генетической этиологии. Пренатальные осложнения, синдром *ломкой* Х-хромосомы (как и другая генетическая патология), краснуха во время беременности, фенилкетонурия, менингит и энцефалит считают предрасполагающими факторами.

Аутоантигены. Некоторые Аг при определённых условиях способны проявлять аутоантигенные свойства и индуцировать синтез аутоантител. Такие а. разделяют на врождённые и приобретённые.

Врождённые аа. Некоторые ткани организма обладают антигенными свойствами и запускают иммунные реакции в собственном организме. К ним относятся головной мозг, глаз (передняя камера, роговица, хрусталик, сетчатка, стекловидное тело), семенные канальцы яичек, фолликулы щитовидные железы, подкожная жировая клетчатка, волосяные луковицы, рубцовая ткань. В норме Аг этих органов находятся вне иммунного надзора (так называемые *иммунно-привилегированные* области организма). При повреждении этих органов возможен контакт аа. с иммунокомпетентными клетками и развитие аутоиммунных реакций.

Приобретённые аа. Способностью запускать аутоиммунные реакции обладают ткани, находящиеся в зоне иммунного надзора, и изменяющие свои антигенные свойства под различными воздействиями (ЛС, переохлаждение, вирусные и бактериальные инфекции).

Аутоантитело — АТ, аффинное к какой-либо из тканей организма, в котором АТ образуется.

Аутосенсибилизация — повышение чувствительности организма к аллергенам собственных тканей (аутоаллергенам).

Аутосома — любая неполовая хромосома. В диплоидном наборе человека имеется 22 пары аутосом.

Аутотрансплантат — орган или ткань, предназначенные для пересадки на другую часть тела.

Афакия — отсутствие хрусталика.

Ахондрогенез — карликовость, для которой характерны различные деформации костей конечностей, нормальных размеров или увеличенный череп, короткое туловище, задержка окостенения в нижних отделах позвоночника [ρ, ℜ].

Ахондроплазия — нарушение энхондрального остеогенеза длинных трубчатых костей; вариант хондродистрофии (у части больных найдена мутация [глицин замещён аргинином в позиции 380 рецептора фактора роста фибробластов 3], ℜ с

полной пенетрантностью; гомозиготы погибают в плодном периоде), приводящий к очевидной при рождении карликовости с короткими конечностями, но нормальным туловищем и относительной макроцефалией.

Ацетилхолин, см. «Нейромедиаторы».

Ацидоз — форма нарушения КЩР, характеризующаяся сдвигом соотношения между анионами кислот и катионами оснований в сторону увеличения анионов (при этом pH<7,37). Различают газовый (респираторный) и негазовый (нереспираторный) а.: метаболический, выделительный (энтериальный, почечный), экзогенный.

· **Метаболический а**. М.а. характеризуется снижением pH крови и уменьшением концентрации бикарбоната плазмы вследствие потерь бикарбоната или накопления других кислот, кроме угольной (например, молочной).

Типы м.а. и причины м.а.

М.а. с увеличенной анионной разницей.

· Кетоацидоз. Увеличено образование кетоновых тел (кетокислот). Кетоацидоз развивается как осложнение СД, длительного голодания, злоупотребления алкоголем.

· Молочнокислый а. Снижение доставки кислорода к тканям приводит к увеличению образования лактата с сопутствующим тяжёлым м.а. Характерный признак многих состояний, сочетающихся с низкой перфузией тканей (например, шок и сепсис).

· Почечная недостаточность. Накопление органических и неорганических анионов, связанное со снижением скорости клубочковой фильтрации, приводит к увеличению анионной разницы при тяжёлой почечной недостаточности.

· Отравления салицилатами, метанолом, этиленгликолем могут привести к накоплению органических кислот (например, молочной кислоты).

М.а. с нормальной анионной разницей (гиперхлоремический м.а.).

· Потеря бикарбоната почками.

† Проксимальный канальцевый а. характеризуется сниженной проксимальной канальцевой реабсорбцией бикарбоната, приводящей к чрезмерной экскреции бикарбоната с мочой. Причины: цистиноз, СКВ, множественная миелома, отравление тяжёлыми металлами, болезнь *Уилсона* и нефротический синдром.

† Дистальный канальцевый а. Причины: отравления тяжёлыми металлами, применение амфотерицина В, СКВ, обструктивная уропатия, синдром *Шёгрена* и другие состояния, сопровождающиеся гиперглобулинемией.

† Гиперкалиемический почечный канальцевый а. Гиперкалиемия, в частности сочетающаяся с гипоренинемическим гипоальдостеронизмом, характеризуется снижением экскреции аммиака, уменьшением образования бикарбоната и неспособностью нейтрализовать с помощью буферных систем нелетучие кислоты.

† Потеря органических анионов. При диабетическом кетоацидозе потеря кетонов с мочой ведёт к уменьшению содержания метаболических предшественников бикарбоната, т.к. кетоны метаболизируют в печени с использованием водородных ионов в различных окислительно-восстановительных реакциях цикла трикарбоновых кислот.

† Ингибирование карбоангидразы. Диуретик ацетазоламид (диакарб) и мафенид (применяют местно при лечении ожогов) ингибируют карбоангидразу и уменьшают проксимальную канальцевую реабсорбцию бикарбоната.

· Потеря бикарбоната через ЖКТ (диарея, фистула поджелудочной железы, уретеросигмоидостомия).

· Применение минеральных кислот. Гиперхлоремический м.а. развивается при назначении соляной кислоты или любых её метаболических предшественни-

ков, включая хлорид аммония, гидрохлорид аргинина, хлорид кальция (только при пероральном приёме).

Проявления м.а. обычно связаны с основным заболеванием. При pH крови менее 7,2 может возникать снижение сердечного выброса. А. иногда сопровождается резистентностью к сосудосуживающему действию катехоламинов, приводящей к развитию артериальной гипотензии. При увеличении частоты дыхания в ответ на снижение pH сыворотки появляется дыхание *Куссмауля*.

Диагноз. · Электролиты сыворотки. Снижение бикарбоната и непостоянные величины содержания хлорида в зависимости от того, сопровождается ли а. нормальной или увеличенной анионной разницей. · Анализ газового состава артериальной крови. Снижение уровня бикарбоната с компенсаторным уменьшением pCO_2 крови. При чистом метаболическом ацидозе pCO_2 должно быть равно концентрации бикарбоната, умноженной на 1,5 плюс 6–10 мм рт.ст. Отклонение от этого значения предполагает наличие осложнения в виде респираторной дисфункции (показатель pCO_2 ниже предсказываемого позволяет предположить первичный респираторный алкалоз; значение pCO_2 выше ожидаемого свидетельствует в пользу нарушения функции дыхания центрального генеза, приводящего к неадекватной задержке CO_2).

Лечение. При метаболическом ацидозе с pH крови ниже 7,2 — введение бикарбоната натрия (натрия гидрокарбоната) в/в (44–88 мэкв в 5% растворе глюкозы или 0,45% растворе NaCl) до достижения значения pH, равного 7,2 (концентрации бикарбоната плазмы 8–10 мэкв/л), с одновременным устранением причины а.

· Необходимое количество бикарбоната можно вычислить по формуле. Приблизительное количество бикарбоната натрия, необходимое для повышения концентрации бикарбоната плазмы от 6 до 10 мэкв/л, равно:

$$4\ мэкв/л \times 0{,}5 \times масса\ тела\ в\ кг$$

При применении этого способа расчёта необходимо проводить повторные измерения бикарбоната плазмы и pH крови.

· Недооценка потребностей в бикарбонате может возникнуть при продолжающейся потере бикарбоната (проксимальный канальцевый а.) или достаточно быстром образовании органической кислоты с потреблением вводимого бикарбоната в буферных реакциях (молочнокислый а.). При проксимальном канальцевом а. потребность в бикарбонате составляет 2–4 мг/кг/сут.

· Осложнения инфузии раствора натрия гидрокарбоната: перегрузка объёмом, особенно при сердечной и почечной патологии, гипернатриемия, гипокалиемия, алкалоз.

· **Почечный канальцевый а.** (ПКА) — группа расстройств, характеризующихся нарушением окислительных механизмов в почечных канальцах при сохранных функциях клубочкового аппарата, что приводит к метаболическому а. Эти расстройства подразделяют на 3 типа.

· ПКА-1: классический, дистальный, гипокалиемический (вследствие неспособности поддерживать ионный градиент H^+).

· ПКА-2: проксимальный (вследствие снижения реабсорбции бикарбоната), реабсорбция в дистальных канальцах не нарушена.

· ПКА-4: генерализованный, дистальный, гиперкалиемический (вследствие первичного или вторичного дефицита альдостерона или резистентности к нему).

Преобладающий возраст: ПКА-1 и 2 — преимущественно у детей, ПКА-4 — преимущественно у взрослых.

Этиология. · ПКА-1: лекарственный (амфотерицин В, литий, НПВС); синдромы, протекающие с гипергаммаглобулинемией, цирроз печени, пиелонеф-

рит. · ПКА-2: лекарственный (тетрациклин, диакарб, сульфаниламиды, соли тяжёлых металлов), амилоидоз, множественная миелома. · ПКА-4: волчаночная и диабетическая нефропатия, нефросклероз вследствие артериальной гипертензии, тубулоинтерстициальные нефропатии, болезнь *Аддисона*, острая надпочечниковая недостаточность.

Факторы риска: гиперпаратиреоз, хроническая почечная недостаточность.

Клиническая картина. · Апатия при ПКА-1 и ПКА-2. · Рвота. · Полиурия. · Дегидратация. · Слабость вследствие потери калия. · Дыхательная недостаточность, гипервентиляция как компенсаторная реакция на метаболический ацидоз. · Нарушения походки и боли в костях вследствие нарушения метаболизма кальция при ПКА-2.

Лечение

Тактика ведения. Адекватная медикаментозная коррекция ацидоза.

Диета. Ограничение поваренной соли.

Лекарственная терапия: натрия бикарбонат (натрия гидрокарбонат).

· **Респираторный а**. характеризуется снижением pH крови и повышением pCO_2 крови (более 40 мм рт.ст.).

Этиология. Р.а. связан со снижением способности выделять CO_2 через лёгкие. Причины: все нарушения, угнетающие функцию лёгких и клиренс CO_2.

· Первичное поражение лёгких (альвеолярно-капиллярная дисфункция) может привести к задержке CO_2 (обычно в качестве позднего проявления).

· Нервно-мышечные поражения. Любая патология дыхательной мускулатуры, приводящая к снижению вентиляции (например, псевдопаралитическая миастения), может вызывать задержку CO_2.

· Патология ЦНС. Любое тяжёлое повреждение ствола мозга может сочетаться со снижением вентиляционной способности и задержкой CO_2.

· Лекарственно-обусловленная гиповентиляция. Любой препарат, вызывающий выраженное угнетение ЦНС или функции мышц, может привести к развитию р.а.

Патогенез. · Острая задержка CO_2 приводит к повышению pCO_2 крови с минимальным изменением содержания бикарбоната в плазме. При повышении pCO_2 на каждые 10 мм рт.ст. уровень бикарбоната плазмы возрастает примерно на 1 мэкв/л, а pH крови снижается примерно на 0,08. При остром респираторном ацидозе концентрации электролитов сыворотки близки к норме. · Хронический респираторный ацидоз. Через 2–5 дней наступает почечная компенсация: уровень бикарбоната плазмы равномерно повышается. Анализ газового состава артериальной крови показывает, что при повышении pCO_2 на каждые 10 мм рт.ст. содержание бикарбоната плазмы возрастает на 3–4 мэкв/л, а pH крови уменьшается на 0,03.

Клиника. · Различные симптомы генерализованного угнетения ЦНС. · Сердечные нарушения: снижение сердечного выброса, лёгочная гипертензия — эффекты, которые могут привести к критическому снижению притока крови к жизненно важным органам.

Лечение. · Терапия основного заболевания. · Дыхательная терапия. pCO_2, превышающее 60 мм рт.ст., может быть показанием для ИВЛ при выраженном угнетении ЦНС или дыхательной мускулатуры.

Ацидурия метилмалоновая — наследственное заболевание, характеризующееся задержкой психического и физического развития, наличием в моче метилмалоновой кислоты, метаболическим кетоацидозом. По патогенезу различают недостаточность метилмалонил-КоА мутазы, мевалонат киназы, метилмалонил-КоА ра-

цемазы и дефекты метаболизма кобаламина. См. также «Метионин синтетаза» в «Недостаточность ферментов».

Мевалонат киназа (*251170, КФ 2.7.1.36, 12q24, ген *MVK*, ρ). Клинически: многочисленные дефекты ЦНС, значительное отставание в росте и развитии, анемия, гепатоспленомегалия, катаракта, мевалоновая ацидемия, мевалонатацидурия.

Метилмалонил-КоА мутаза (*251000, КФ 5.4.99.2, 6p21.2–p12, ген *MCM*, множество дефектных аллелей, группа комплементации *mut*; ρ). Заболевание: B_{12}-резистентная м.а. (от бессимптомной до обусловливающей летальный исход сразу после рождения). Клинически: эпизоды метаболического кетоацидоза, задержка психического и физического развития, различные неврологические проявления, нейтропения, остеопороз. Лабораторно: непостоянная гиперглицинемия, в моче — метилмалоновая кислота и кетоны с длинной углеродной цепью. Витамин B_{12} для коррекции бесполезен.

Метилмалонил-КоА рацемаза (251120, метилмалонил-КоА эпимераза, КФ 5.1.99.1, ρ;). Клинически — см. выше *Мевалонат киназа*.

Дефекты метаболизма кобаламина. Различают следующие дефекты синтеза B_{12}-коферментов (аденозин- и метилкобаламины): *cblA*, *cblB*, *cblC*, *cblD*, *cblE*, *cblF* (витамин B_{12}-чувствительные, все ρ); недостаточность метилмалонил-КоА мутазы — витамин B_{12}-резистентная (*mut*) форма метилмалоновой ацидурии.

Багассоз — диффузное гранулематозное поражение лёгочной паренхимы, индуцированное ингаляцией Аг спор термофильных актиномицетов. Возникает при контактировании с остатками переработки сахарного тростника.

Базофилы составляют 0–1% общего числа лейкоцитов циркулирующей крови. В крови б. находятся 1–2 сут. Как и другие лейкоциты, при стимуляции могут покидать кровоток, но их способность к амебоидному движению ограничена. Продолжительность жизни и судьба в тканях неизвестна.

Специфические гранулы б. довольно крупные (0,5–1,2 мкм), окрашиваются метахроматически (от красновато-фиолетовых до интенсивно-фиолетовых). В гранулах содержатся различные ферменты и медиаторы. К наиболее значимым из них можно отнести гепаринсульфат (гепарин), гистамин, медиаторы воспаления (например, медленно реагирующий фактор анафилаксии SRS-A, фактор хемотаксиса эозинофилов ECF).

Функция б. Активированные б., покидая кровоток, мигрируют в очаги воспаления и участвуют в аллергических реакциях. Активация и дегрануляция б. происходит при попадании в организм аллергена и опосредована IgE. Б. имеют высокоаффинные поверхностные рецепторы к Fc-фрагментам IgE. IgE синтезируют плазматические клетки при попадании в организм Аг (аллергена). Молекулы IgE присоединяются к базофилу (формируется комплекс «IgE–базофил»). При повторном попадании Аг (аллергена) он связывается двумя и более молекулами IgE на поверхности б., что приводит к дегрануляции последнего — быстрому экзоцитозу содержимого гранул. Параллельно образуются метаболиты арахидоновой кислоты.

Бактериофаг — бактериальный вирус, обнаруживаемый во всех группах бактерий. Содержит РНК или ДНК, связь с бактерией-хозяином специфична. В случае умеренного фага может быть генетически близким и носит название вида, группы или штамма бактерий, к которому он специфичен ⇔ вирус бактериальный.

Баланс кислотно-щелочной — см. «Нарушения обмена жидкости и электролитов», «Ацидоз», «Алкалоз».

Барьер гематоэнцефалический — механизм, селективно контролирующий проникновение большинства ионов и макромолекулярных соединений из крови в ткань

мозга. Образован базальной мембраной и непрерывным эндотелием капилляров, клетки которого соединены обширными плотными контактами. Сходные капилляры обнаружены в сетчатке глаза, радужной оболочке, внутреннем ухе и периферических нервах.

Белок

Apaf-1 (apoptotic protease-activating factor 1) — апоптозный активирующий каспазу фактор 1, связывает и активирует каспазу-9, активирует сам себя в ходе конформационных изменений, индуцируемых взаимодействием с АТФ и цитохромом с. Активированные молекулы Apaf-1 вместе с каспазой-9 и другими белками формируют белковый комплекс, называемый апоптосомой, который поддерживает каспазу-9 в активном состоянии.

Bcl-2 — семейство белков-регуляторов апоптоза, существуют как антагонисты апоптоза (Bcl-2, Bcl-X_L, Bcl-w, Bfl-1, Brag-1, Mcl-1, A1), так и агонисты (Bax, Bak, Bcl-X_S, Bad, Bid, Bik, Hrk). Многие из б. семейства и сам Bcl-2 расположены в наружной митохондриальной мембране. Bcl-2 обнаружен также в ядерной мембране и в эндоплазматическом ретикулуме.

C, см. «Протеин C».

Ca^{2+}-связывающие бб. (например, кальмодулин, щелочная фосфатаза, τ-белок в микротрубочках, тропонин C, кальсеквестрин, кальретикулин и др.). Во внутриклеточных кальциевых депо (например, внутри цистерн эндоплазматической сети) эти бб. непрочно ассоциированы с Ca^{2+}.

cdc (cell division cycle) бб. индуцируют митоз.

cdk (cyclin dependent protein kinase) — циклинзависимые протеинкиназы; наряду с циклинами регулируют клеточный цикл, переключая его с одной фазы на другую (с G_1 на S или G_2 на M).

C-реактивный б. (СРБ) — β-глобулин сыворотки крови больных некоторыми воспалительными, дистрофическими и опухолевыми заболеваниями. Не являясь специфическим АТ, осаждает *in vitro* C-углевод, присутствующий во всех типах пневмококков.

S, см. «Протеин S».

***Бенс-Джонса* б.** — высокотермостабильный б. (лёгкая цепь Ig), обнаруживаемый в моче больных множественной миеломой и иногда другими гематологическими болезнями.

Катионные бб. (например, нейротоксин из эозинофилов, эозинофильный катионный белок, панкреатическая рибонуклеаза, ангиогенин) обладают нейротоксической, гельминтотоксической и рибонуклеолитической активностью.

Острой фазы воспаления бб. — б. плазмы крови, включая C-реактивный б., связывающий маннозу б., компонент амилоида P, α_1-антитрипсин, фибриноген, церулоплазмин. Содержание о.ф.в.бб. увеличивается в ответ на интерлейкины 1, 6, 11.

Тироксин-связывающий б. — плазменный α-глобулин, обладающий высокой аффинностью к тироксину; трийодтиронин связывается с этим белком менее прочно. ⇔ тироксинсвязывающий глобулин ⇔ тироксинсвязывающий преальбумин.

Холекальциферолсвязывающий б. — белок плазмы крови, связывающий витамин D. ⇔ витамин D связывающий белок.

Бесплодие

Женское б. — неспособность к зачатию в детородном возрасте. В 95% случаев у здоровой женщины, желающей иметь ребёнка, беременность наступает в течение 13 мес.

Терминология. · *Абсолютное б.* — беременность исключена полностью (отсутствие или крайняя степень гипоплазии матки, отсутствие яичников, пороки

развития половых органов и др.). · *Относительное б.* — женщина, живущая половой жизнью без применения противозачаточных средств, никогда не беременела. · *Инфертильность* — бесплодие, обусловленное невынашиванием. · *Стерильность* — неспособность зрелого организма производить потомство.

Факторы, обеспечивающие наступление беременности. · Сперматогенез (мужской фактор) · Овуляция (яичниковый фактор). · Взаимодействие шеечной слизи и спермы (шеечный фактор). · Целостность эндометрия, нормальные размеры и форма полости матки (маточный фактор). · Проходимость маточных труб и анатомические взаимоотношения их с яичниками (трубный фактор). · Осеменение (коитальный фактор).

Основные причины. · Приблизительно в 15% случаев причина б. остаётся невыясненной. · Аномалии развития (например, агенезия или поперечная перегородка влагалища, заращение девственной плевы, аномалии матки). · Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ): эндометрит, сальпингит, оофорит, миометрит, перитонит. До 60% случаев женского б. вызвано нарушением проходимости маточных труб в результате ВЗОМТ, и 50% всех эктопических беременностей возникает в результате повреждения труб после ВЗОМТ. · Туберкулёзный сальпингит обычно развивается на фоне лёгочного туберкулёза. Среди больных ВЗОМТ туберкулёз диагностируют у 11%, среди больных с нарушениями менструального цикла — у 8,4%, среди больных с б. — у 18%. · Синдром *Ашермана.* · Синдром гиперстимуляции яичников — увеличение яичников с множественными фолликулярными кистами, большим кистозным жёлтым телом и отёком стромы. Может развиться после лечения гормонами. · Гипотиреоз. · Гирсутизм. · Диэтилстильбэстрол *in utero.* · Синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула — преждевременная лютеинизация предовуляторного фолликула без овуляции с циклическими изменениями секреции прогестерона и несколько запоздалой секреторной трансформацией эндометрия; основное клиническое проявление — б. · Синдром поликистоза яичников — склерокистозная патология яичников, обычно проявляющаяся гирсутизмом, ожирением, нарушением менструаций, б. и увеличением яичников; вызвана врождённой или приобретённой недостаточностью ферментных систем (превращение андрогенов в эстрогены с повышением уровня первых). · Недостаточность пролактина (264110, ρ). Признаки — послеродовая недостаточность лактации, нерегулярные менструации, б., отсутствие секреции пролактина после стимуляции фенотиазинами. · Синдром резистентных яичников. Признаки — аменорея, б., нормальное развитие вторичных половых признаков, макро- и микроскопически неизменённые яичники и высокий уровень гонадотропинов; наблюдают у женщин моложе 35 лет. · Синдром *Тёрнера.* · Шеечная слизь, препятствующая проникновению сперматозоидов, часто бывает причиной б. Плохое качество шеечной слизи может быть результатом неадекватного действия эстрогенов или инфекции. Поэтому для лечения можно назначить малые дозы эстрогенов или антибиотики. При неэффективности проводимой терапии применяют внутриматочное осеменение или экстракорпоральное оплодотворение с последующей имплантацией эмбриона. · Эктопическая беременность в анамнезе. Приблизительно 40% женщин не могут забеременеть повторно. Из 60% вновь забеременевших женщин у 12% повторно возникает внематочная беременность, а у 15—20% происходит самопроизвольный аборт. · Эндометриоз. У 30—40% женщин с эндометриозом регистрируют б. Эндометриоз у женщин при б. обнаруживают с помощью лапароскопии в 15—20% случаев.

Лечение может быть хирургическим или медикаментозным, основано на характере нарушения или нарушений, вызывающих бесплодие.

Примечания. · Для успешного оплодотворения яйцеклетка должна встретиться со сперматозоидом в течение суток после овуляции. Из практических соображений время, в течение которого овулировавшая яйцеклетка может быть оплодотворена, оценивают в 72 ч.

Мужское б. — неспособность мужчины к оплодотворению вследствие расстройств сперматогенеза, эрекции или эякуляции. В 1 мл эякулята в норме содержится около 60 млн сперматозоидов. В женских половых путях они сохраняют способность к оплодотворению до 6 сут. Примерно 200 из них достигают воронки маточной трубы, где обычно происходит встреча сперматозоида с яйцеклеткой. Сперматозоиды, не участвующие в оплодотворении, удаляются из женских половых путей или перевариваются фагоцитами.

Терминология. · *Олигозооспермия* — число сперматозоидов в 1 мл эякулята 20 млн и менее. · *Азооспермия* — полное отсутствие сперматозоидов в семенной жидкости. · *Первичная тестикулярная инфертильность* характеризуется недостаточным сперматогенезом (гипосперматогенез), его отсутствием (асперматогенез) или дефектами сперматогенеза (например, блокадой на разных этапах). · *Вторичное мужское б.* развивается в различных ситуациях (например, обструкция семявыносящих путей, недостаточность гипоталамических и/или гипофизарных гормонов).

Этиология. · Неподвижные сперматозоиды. † При синдромах *Картагенера* и *неподвижных ресничек* сперматозоиды не передвигаются, хотя такие мужчины потенциально фертильны. В этих случаях проводят оплодотворение *in vitro* с последующим введением концептуса в матку. † Дефектная акросома (102530, ℜ, также ℵ или полигенное) — отсутствие способности к оплодотворению вследствие нарушенного формирования акросом сперматид и сперматозоидов. По разным оценкам, эта патология обусловливает до 15% мужского б. Сперматозоиды имеют головку округлой формы, они подвижны, но невозможна акросомная реакция. † Азооспермия. Причины: дефекты сперматогенеза при мутациях гена одного из факторов азооспермии (*415000, фактор 1 азооспермии, Yq11, ген *AZF*, *400000, Yq, фактор 2 азооспермии, ген *AZF2*, Y-сцепленное наследование), лучевое поражение, непроходимость выводящих путей мужской половой системы. † Олигоспермия. Уменьшенный объём эякулята (<1 мл) вследствие патологии яичек и придатков, семенных пузырьков, желёз (предстательной, *Купера*, *Литтре*). · Обратимое мужское б. при длительном приёме ряда ЛС и воздействии нелекарственных химических веществ. † Циметидин. † Спиронолактон. † Сульфасалазин (салазосульфапиридин). † Антибластомные средства. † Кокаин. † Марихуана. † Химические вещества, применяемые в производстве и в быту. · Синдром *Кляйнфелтера* среди мужчин, страдающих б., наблюдают с частотой 1:9. · Синдром мужского б. (#308370, мутации андрогенового рецептора): азооспермия.

Коррекция мужского фактора б. · Медикаментозная: коррекция факторов, лежащих в основе нарушений (например, заболеваний щитовидной железы, избытка пролактина, нарушений питания и др.). · Искусственное осеменение спермой донора. · Хирургическая коррекция: восстановительная операция после стерилизации. · Хирургическое лечение варикоцеле.

Билирубин — красный жёлчный пигмент, находящийся в виде натриевой (растворимой в жёлчи) или кальциевой (нерастворимой в жёлчи) соли. Продукт восста-

новления биливердина, образуется в результате нормального и патологического разрушения эритроцитов.

Конъюгированный б., см. «Билирубин прямой».

Неконъюгированный б., см. «Билирубин непрямой».

Непрямой б. — фракция сывороточного билирубина, не соединившаяся в клетках печени с глюкуроновой кислотой (назван так потому, что реагирует с диазореактивом *Эрлиха* только после добавления этилового спирта). ⇔ неконъюгированный б. ⇔ несвязанный б. ⇔ свободный б.

Прямой б. — фракция сывороточного билирубина, соединившаяся в гепатоцитах с глюкуроновой кислотой с образованием диглюкуронида билирубина (назван так потому, что напрямую реагирует с диазореактивом *Эрлиха*). ⇔ связанный б. ⇔ конъюгированный б.

Свободный б. — см. «Билирубин непрямой».

Связанный б. — см. «Билирубин прямой».

Биопсия — прижизненное взятие небольшого объёма ткани для микроскопического исследования с диагностической целью.

Аспирационная б. В опухоль вводят тонкую иглу, клетки засасывают в иглу и помещают на предметные стёкла.

Инцизионная б. Удаляют поверхностную или доступную часть опухоли. Проводят с целью постановки диагноза перед началом лечения.

Пункционная б. В опухоль вводят толстую иглу и берут столбик ткани. Поскольку при п.б. берут гораздо больше ткани, чем при аспирационной, то более вероятны осложнения (например, кровотечение), но образец больше и диагноз точнее.

Хориона б. — процедура, осуществляемая на 7—11-й неделе беременности, с целью получения клеток для пренатальной диагностики.

Эксцизионная б. Полностью удаляют небольшую отдельную опухоль без широкого поля здоровых тканей; применяют, когда локальное удаление не осложнит лечение.

Бластомикоз (*общее название*) — глубокие и системные микозы, вызываемые дрожжевыми и дрожжеподобными грибами. Характеризуются развитием хронических гнойных гранулём. Типовой представитель — *Blastomyces dermatitidis*. Заболевание начинается как респираторная инфекция, распространяясь далее преимущественно в лёгкие, кости, кожу.

Блефарофимоз — короткая и узкая глазная щель.

Блокада сердца — патологическое замедление или полное прекращение проведения импульса от синусно-предсердного узла на предсердия, предсердно-желудочковый узел и нижележащие отделы проводящей системы. Высокие степени б.с. характеризует *брадиаритмия*, что может привести к головокружению, обморокам и внезапной смерти. Продолжительность зубцов и интервалов ЭКГ превышает нормальные величины; характерно несоответствие между ритмом предсердий и ритмом желудочков.

Классификация. · Межпредсердная блокада. · Синоатриальная блокада. · АВ-блокада I степени. · АВ-блокада II степени. · АВ-блокада III степени. · Внутрижелудочковые блокады (блокады ветвей и ножек пучка *Хиса*).

Этиология. · Атеросклероз коронарных артерий. · Инфаркт миокарда. · Митральные пороки сердца, вызывающие гипертрофию предсердий. · Интоксикация сердечными гликозидами. · Лечение хинидином и другими антиаритмическими препаратами. · Гиперкалиемия. · Кардиомиопатии. · Ревмокардит. · Эссенциальная артериальная гипертензия. · Гипотиреоз. · Сифилис. · Протезирование сердечных клапанов. · Алкогольная интоксикация.

Проявления. Для б.с. характерны брадиаритмии, сочетающиеся с головокружением или обмороками вследствие снижения сердечного выброса.

Лечение

Лекарственная терапия (подавление парасимпатических влияний и стимуляция адренорецепторов). · Атропин — 0,5 мг в/в каждые 3–5 мин (или каждые 3–4 ч) до общей дозы 2 мг. · Изопреналина гидрохлорид (изадрин) — по 2,5–5 мг под язык 3–6 р/сут или 1–2 мг в 200–400 мл 5% раствора глюкозы в/в капельно со скоростью 2 мкг/мин; затем дозу титруют до достижения ЧСС 60–70 в минуту · Орципреналина сульфат по 10–20 мг внутрь каждые 3–4 ч или 5 мл 0,05% раствора в 200–400 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно со скоростью 10–20 капель/мин.

Хирургическое лечение. При неэффективности атропина и тяжёлом общем состоянии — временная или постоянная электрокардиостимуляция.

Альтернирующая б.с. Чередование периодов нормальной проводимости и периодов её истощения (проявляется более или менее регулярным чередованием нормальных желудочковых комплексов ЭКГ с аберрантными или идиовентрикулярными).

Арборизационная б.с. Нарушение перехода возбуждения с конечных разветвлений проводящей системы сердца на сократительный миокард (например, при диффузных поражениях миокарда); проявляется на ЭКГ расширением желудочкового комплекса.

Атриовентрикулярные б. АВ-блокада — частичное или полное нарушение проведения возбуждения от предсердий к желудочкам; возникает на разных уровнях проводящей системы сердца (область предсердно-желудочкового узла, предсердно-желудочковый пучок, обе его ножки или правая ножка и оба разветвления его левой ножки одновременно) ⇔ предсердно-желудочковая б.с.

Атриовентрикулярная неполная б.с. — замедление проведения возбуждения от предсердий к желудочкам и/или выпадение отдельных комплексов сокращений желудочков.

Атриовентрикулярная полная б.с. Полное прекращение проведения возбуждения от предсердий к желудочкам. При этом предсердия и желудочки сокращаются независимо друг от друга (АВ– диссоциация) ⇔ полный поперечный блок.

По клиническим проявлениям различают три степени АВ-блокады.

· **I степень** — удлинение интервала *PR* (*PQ*) более 200 мс вследствие замедления проведения импульса через АВ-соединение. Причинами могут быть увеличение тонуса парасимпатической нервной системы, приём ЛС (сердечных гликозидов, β-адреноблокаторов, верапамила, дилтиазема), а также поражения проводящей системы (фиброз, миокардит).

· **II степень** подразделяется на два типа.

тип *Мобитца* I характеризуется периодикой *Венкебаха* — удлинением интервала *PR* от сердечного цикла к циклу вплоть до прекращения проведения импульса на желудочки и выпадения комплекса *QRS*. Причины возникновения этого типа АВ-блокады аналогичны таковым при АВ-блокаде I степени. Дополнительно к этиологическим факторам относят инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка.

тип *Мобитца* II характеризуется внезапным выпадением комплекса *QRS* без предшествующего удлинения интервала *PR* (при этом интервал *PR* может быть как постоянно нормальным по продолжительности, так и постоянно удлинённым более 200 мс). В этом случае блокада обычно возникает ниже АВ-соединения. Наиболее частые причины этого типа АВ-блокады — ин-

фаркт миокарда нижней стенки левого желудочка, фиброз проводящей системы сердца (болезнь *Лева*), хирургические вмешательства на сердце. АВ-блокада II степени 2 типа обычно имеет тенденцию к прогрессированию и переходу в АВ-блокаду III степени.

- **III степень** АВ-блокады характеризуется отсутствием проведения импульса на желудочки. Ритм желудочкам задаётся из центров автоматизма низшего порядка — желудочков. Частота сокращений желудочков обычно составляет 35–50 в минуту. При редком ритме сокращения желудочков, независимо от степени АВ-блокады (II или III), возможны головокружения и обмороки в результате ухудшения мозгового кровообращения (приступы *Морганьи–Адамса–Стокса*).

Лечение. При I степени АВ-блокады необходимость в лечении отсутствует. При II степени АВ-блокады (тип *Мобитца* II), АВ-блокады III степени при наличии симптомов (головокружение, обмороки) показана установка электрокардиостимулятора.

Бифасцикулярная б.с. Сочетание б.с. правой ножки пучка *Хиса* (предсердно-желудочкового пучка) с блокадой одной из ветвей левой ножки или блокада обеих ветвей левой ножки при сохранении проведения возбуждения по правой ножке.

Внутрижелудочковые бб. Нарушение проведения импульса по левой или правой ножкам пучка *Хиса* приводит к удлинению интервала *QRS*. Различают полную (интервал *QRS* удлиняется более 0,12 с) и неполную (ширина интервала QRS составляет 0,10–0,12 с) блокаду ножек пучка *Хиса*. Блокироваться могут также ветви (передняя или задняя) левой ножки пучка *Хиса*. Кроме того, блокада ножек пучка *Хиса* может быть постоянной или преходящей (перемежающейся).

Полная блокада правой ножки пучка *Хиса* возникает чаще, чем блокада левой. Она может появляться и у здоровых лиц (без заболевания сердца). Причинами полной блокады правой ножки пучка *Хиса* могут быть врождённые пороки сердца (например, дефект межпредсердной перегородки), приобретённые пороки сердца (например, стеноз митрального отверстия), ИБС. **Признаки**. · Ширина комплекса QRS более 0,12 с. · Трёхфазный (rSR') комплекс в отведениях V_1–V_3 с дискордантными сегментом ST и зубцом Т. · Широкие зубцы S в отведении V_6.

Неполная блокада правой ножки пучка *Хиса* характеризуется комплексами типа rSR' в отведениях V_1–V_3 при нормальной длине интервала QRS.

Полная блокада левой ножки пучка *Хиса* наиболее часто — признак органического поражения сердца. Причинами её могут быть ИБС, гипертоническая болезнь при длительном течении, пороки аортального клапан, кардиомиопатии. Внезапное появление блокады левой ножки пучка *Хиса* может быть одним из проявлений инфаркта миокарда. **ЭКГ-признаки**. · Ширина *QRS* более 0,12 с. · Широкие зубцы R в отведениях V_5, V_6, I, aVL с дискордантными сегментом *ST* и зубцом Т. · Низкоамплитудные (невысокие) зубцы *R* и глубокие зубцы S в отведениях II, III, aVF. · Низкоамплитудные (маленькие, могут даже отсутствовать) зубцы *R* и глубокие зубцы *S* в отведениях V_1–V_3, сегмент *ST* в этих отведениях может быть расположен выше изолинии.

Блокада ветвей левой ножки пучка *Хиса*. Левая ножка пучка *Хиса* имеет две ветви. Передняя ветвь, более длинная и тонкая, снабжается кровью из одного сосуда. Задняя ветвь превышает по толщине переднюю, её кровоснабжение осуществляется двумя сосудами. Это объясняет тот факт, что задняя ветвь левой ножки пучка *Хиса* блокируется реже передней. Причиной блокады задней ветви левой ножки пучка *Хиса*, как правило, выступает выраженная ИБС.

Причинами блокады передней ветви левой ножки пучка *Хиса* могут быть ИБС, кардиомиопатии, кальцификация аортального клапана, преходящая гиперкалиемия. Изредка блокаду передней ветви левой ножки пучка *Хиса* обнаруживают в норме. Блокада ветвей левой ножки пучка *Хиса* обычно не приводит к расширению комплекса *QRS*, но выражается в резком отклонении электрической оси сердца во фронтальной плоскости.

ЭКГ-признаки блокады передней ветви левой ножки пучка *Хиса*. · Отклонение электрической оси сердца влево (−45° и менее). · Ширина комплексов *QRS* менее 0,1 с. · Маленькие зубцы *R* и глубокие зубцы *S* в отведениях II, III, aVF, маленькие зубцы *Q* в отведениях I, aVL.

ЭКГ-признаки блокады задней ветви левой ножки пучка *Хиса*. · Отклонение электрической оси сердца вправо (более +120°) · Ширина комплексов *QRS* менее 0,10 с. · Маленькие зубцы *Q* и высокие зубцы *R* в отведениях II, III, aVF, маленькие зубцы *R* в отведениях I, aVL.

Внутрипредсердная б.с. — нарушение проведения возбуждения в миокарде предсердий (на ЭКГ проявляется только расширением и деформацией зубца *P*).

Входа б.с. Невозможность распространения возбуждения на определённый участок миокарда вследствие временной или стойкой утраты клетками этого участка способности проводить возбуждение.

Выхода б.с. Невозможность выхода возбуждения за пределы определённого участка миокарда вследствие временной или стойкой утраты клетками этого участка способности проводить возбуждение.

Левой ножки пучка *Хиса* б. — полное прекращение проведения возбуждения по левой ножке предсердно-желудочкового пучка или одновременно по её передней и задней ветвям. См. «Блокада сердца внутрижелудочковая».

Монофасцикулярная б.с. Изолированная блокада правой ножки и (или) одной из ветвей левой ножки пучка *Хиса* (предсердно-желудочкового пучка). См. «Блокада сердца внутрижелудочковая».

Периинфарктная б.с. Транзиторная б.с. в отделах проводящей системы сердца, прилежащих к некротизированному участку при инфаркте миокарда.

Правой ножки пучка *Хиса* б. Полное прекращение проведения возбуждения по правой ножке предсердно-желудочкового пучка. См. «Блокада сердца внутрижелудочковая».

Предсердно-желудочковая б.с. см. «Блокада сердца атриовентрикулярная».

Синоатриальная б. — замедление проведения импульсов из синусно-предсердного узла к предсердиям или их блокирование на участке между синусно-предсердным узлом и предсердием. Различают три степени с.б. · I степень характеризуется задержкой проведения импульса от синусового узла к предсердию. На ЭКГ её не выявляют (определяют только с помощью электрофизиологического исследования). · II степень может быть двух типов. Тип 1 характеризуется периодикой *Венкебаха* (постепенное укорочение интервала *PP* вплоть до укорочения очередного цикла). Тип 2 проявляется внезапным удлинением интервала PP до расстояния, кратному обычным интервалам *PP* (например, 2 *PP*, 3 *PP*). · III степень — остановка синусно-предсердного узла. В этом случае на ЭКГ регистрируется изолиния, а затем активизируется нижележащий водитель ритма либо возникает асистолия. С.б. возникает при электролитных нарушениях, воздействии ЛС (сердечные гликозиды, антиаритмические средства I класса) или при изолированном поражении синусового узла. При выраженной брадикардии с соответствующими симптомами (головокружение, обмороки, приступы *Морганьи–Адамса–Стокса*) рекомендуют установку электрокардиостимулятора.

Трифасцикулярная б.с. Постепенно развивающаяся полная АВ—б.с., при которой происходит последовательное вовлечение в процесс всех разветвлений предсердно-желудочкового пучка.

Блокаторы кальциевых каналов (блокаторы медленных кальциевых каналов, антагонисты кальция) — класс ЛС, способных ингибировать вход Ca^{2+} в клетку. Вследствие своих фармакологических эффектов (отрицательный инотропный, хронотропный и дромотропный эффект) препараты имеют особое значение в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Представители — нифедипин, верапамил, дилтиазем, никардипин, исрадипин и др. ⇔ блокаторы медленных кальциевых каналов ⇔ антагонисты кальция.

Блот-гибридизация по *Саузерну* — идентификация участка ДНК, содержащего искомую нуклеотидную последовательность, путём гибридизации разделённых гельэлектрофорезом и фиксированных на твёрдом матриксе фрагментов ДНК с меченым комплементарным ДНК-зондом.

Болезни

Аутоиммунные бб. (#109100) — бб., в патогенезе которых основная роль принадлежит аллергической реакции на аутоантигены: *alopecia areata* (гнёздная алопеция), витамин B_{12}-дефицитная анемия, синдром *Шмидта* (аутоиммунный полигландулярный синдром II), СКВ, синдром *Шёгрена*, аутоиммунная гемолитическая анемия.

Витаминной недостаточности б. — синдромы, обусловленные недостаточным поступлением, а также повышением потребности или нарушением усвоения витаминов на фоне нормального содержания в пище. Клинические проявления развиваются медленно, что существенно затрудняет диагностику. Чаще возникают сочетанные формы недостаточности витаминов; изолированные формы наблюдают редко. **Классификация.** · По этиологии: экзогенные, или первичные, гиповитаминозы возникают вследствие недостатка содержания витамина в пище; эндогенные, или вторичные, гиповитаминозы связаны с нарушением всасывания витаминов в ЖКТ или повышенным их потреблением. · По степени недостаточности витамина: прегиповитаминоз, гиповитаминоз, авитаминоз. · По числу витаминов, недостаточность которых обусловила клиническую картину —моногиповитаминозы и моноавитаминозы, полигиповитаминозы и полиавитаминозы (возникают гораздо чаще моногипо- и моноавитаминозов).

Этиологические факторы

· Экзогенные. † Длительное однообразное питание с недостаточным содержанием белка. † Особое значение придают питанию консервированной пищей и сухими продуктами, содержащими недостаточное количество витаминов. † Тепловая обработка в процессе приготовления пищи способна разрушить или изменить структуру витаминов. Особенно чувствителен к высокой температуре витамин С.

· Эндогенные. † Беременность и период лактации. † Чрезмерно низкая или высокая температура окружающей среды, регулярно и/или в течение продолжительного времени воздействующая на организм (в том числе в холодное время года — одна из причин сезонности гиповитаминозов). † Длительное физическое или нервно-психическое напряжение. † Период реконвалесценции при хронических заболеваниях. † Дисбактериоз, в том числе вызванный приёмом антибиотиков (например, тетрациклина). † Заболевания ЖКТ, сопровождающиеся симптомами мальабсорбции и мальдигестии. † Нарушение проходимости жёлчных путей (опухоль, закупорка камнем и др.) сопровождается прекращением поступления жёлчи в кишечник,

что обусловливает нарушение всасывания жирорастворимых витаминов. † Тяжёлые инфекционные заболевания. † Гельминтозы (повышают потребность в витаминах и нарушают их всасывание).

Факторы риска. · Алкоголизм. · Наркомания. · Парентеральное питание. · Гемодиализ. · Другие гиповитаминозы. · Первый год жизни. · Пожилой возраст. · Низкий социальный статус. · Длительное применение слабительных средств. · Генетические заболевания (например, абеталипопротеинемия). · Хирургические операции на органах ЖКТ.

Клиническая картина полиморфна, особенно в случае полигиповитаминоза. Особенно часты слабость, снижение памяти, трудоспособности, нарушений сна, понижение аппетита, одышка при обычной физической нагрузке.

· Прегиповитаминоз (субнормальная обеспеченность витаминами). Характерны общие проявления в виде слабости, повышенной утомляемости, нарушения сна, аппетита. Наличие витаминной недостаточности на этой стадии можно обнаружить только при применении лабораторных методов исследования.

· Гиповитаминоз (относительный дефицит витамина или витаминов). Проявляется характерными для того или иного вида витаминной недостаточности клиническими симптомами. Диагноз подтверждают лабораторными исследованиями (определение содержания витамина в сыворотке или в цельной крови [часто более информативно], экскреция витамина или продуктов его метаболизма с мочой).

· Авитаминоз. Крайняя степень витаминной недостаточности вследствие полного или почти полного отсутствия поступления витамина в организм. Проявляется характерной симптоматикой и значительным снижением содержания витамина в организме.

Лечение обычно амбулаторное. Госпитализация показана при тяжёлом течении.

Тактика ведения. · Лечение основного заболевания · Пероральное или парентеральное возмещение витаминов.

Диета · При гиповитаминозах, связанных с недостаточным поступлением витамина или витаминов с пищей, необходима консультация диетолога. · Воздержание от употребления алкогольных напитков.

Примечание: см. также статью «Гиповитаминоз».

Врождённые — бб., проявившиеся при рождении (чаще, но не обязательно наследственные).

Идиопатические — бб., причина которых неясна.

Коллагеновые бб. — группа генерализованных бб., поражающих соединительную ткань и характеризующихся фибриноидным некрозом или васкулитом. К к.бб. относят СКВ, системную склеродермию, ревматоидный артрит, ревматическую лихорадку, узелковый периартериит и дерматомиозит. Термин «коллагеновые бб.» неточен, т.к. не показано, что первично или преимущественно поражаются именно коллагены (речь идёт скорее об использовании понятия «коллаген» как синонима термина «соединительная ткань»). ⇔ коллагеново-сосудистые бб. ⇔ коллагенозы.

Лизосомные (иногда «бб. накопления») — группа наследственных бб., характеризующихся унаследованной недостаточной продукцией лизосомных ферментов.

Мультифакториальные (многофакторные) — бб., которые развиваются в результате взаимодействия определённых комбинаций аллелей разных локусов и специфических воздействий факторов окружающей среды.

Обструктивные бб. лёгких развиваются при нарушениях функции внешнего дыхания, характеризуются снижением проходимости дыхательных путей и возрастанием сопротивления воздушному потоку.

***Накопления* бб.** (болезни депонирования, тезаурисмозы) — наследственные болезни, вызванные нарушениями обмена, проявляющиеся прогрессирующим отложением веществ определённого типа в клетках различных тканей, например, гликогенозы.

Лизосомные н.бб. характеризуются неспособностью ферментов лизосом (вследствие дефектов их синтеза или структуры) расщеплять метаболиты. Так, **болезнь *Тэя—Сакса*** развивается вследствие недостаточности гексозаминидазы А (в нейронах накапливается моносиалоганглиозид); **синдром *Хюрлер***: недостаточность α-*L*-идуронидазы (во многих тканях и органах возрастает количество гликозаминогликанов); **гликогеноз типа 2**: недостаточность лизосомальной α-1,4-глюкозидазы (избыточное содержание гликогена в сердце, скелетных мышцах, печени и мозге).

Пероксисомные н.бб. — наследственные бб. обмена веществ, обусловленные нарушением биогенеза или функции пероксисом. Синтез плазмалогенов недостаточен, нарушена организация органоидов или пероксисомы отсутствуют полностью. К этой группе болезней отнесены синдромы *Целлвегера*, болезнь *Рефсума*, адренолейкодистрофия новорождённых, гиперпипеколическая ацидемия. При этом в крови повышено содержание фитановой кислоты и длинноцепочечных жирных кислот. При хондродисплазии точечной ризомелической, некоторых формах ихтиоза и наследуемой катаракты происходит накопление фитановой кислоты, но не длинноцепочечных жирных кислот.

Наследственные — бб., для которой этиологическим фактором является генная, хромосомная или геномная мутация.

Семейные — бб., наблюдающиеся у нескольких членов семьи в одном или нескольких поколениях.

Соединительной ткани бб. — группа генерализованных бб., поражающих соединительную ткань, особенно бб., для которых не показано менделевское наследование. Типичны ревматическая лихорадка и ревматоидный артрит. Сюда же относят коллагеновые бб.

Хромосомные бб. — большая группа заболеваний (более 300 синдромов), вызванных аномалиями в количестве или структуре хромосом. Патологические изменения при х.б. включают дупликации, делеции и транслокации генетического материала.

Классификация

- Геномные аберрации (аномальное количество хромосом, кратное гаплоидному набору [23n]). † Триплоидия (у живорождённых), см. «Триплоидии». † Тетраплоидии (спонтанное прерывание беременности).
- Числовые аномалии (аномальное количество хромосом, некратное гаплоидному набору) возникают вследствие нарушения расхождения хромосом при мейозе (как правило, у лиц со структурно повреждёнными хромосомами). С увеличением возраста женщины риск рождения у неё ребёнка с числовыми аберрациями увеличивается (особенно резко риск возрастает после 35 лет). † Моносомии аутосомные (наблюдают крайне редко). † Трисомии аутосомные: ‡ Синдром *Дауна* (трисомия 21), ‡ Синдром *Эдвардса* (трисомия 18), ‡ Болезнь *Патау* (трисомия 13), ‡ Трисомия 8. † Моносомии по половым хромосомам: ‡ Синдром *Тёрнера* (45X), ‡ Моносомии по Y хромосоме не бывает.

† Трисомии (и полисомии) по половым хромосомам: ‡ Трисомия и полисомия X (47XXX), ‡ Синдром *Кляйнфелтера* (47XXY), ‡ Поли-Y синдром — случайная находка, не имеющая клинического значения.

· Структурные аномалии (нормальное количество хромосом со структурными изменениями хотя бы в одной из них). Все виды структурных аномалий, проявляющихся клинически (кроме нарушений репродуктивной функции), могут быть охарактеризованы как частичные моносомии, частичные трисомии или их сочетания. Виды структурных аномалий, не ведущие к утрате или избытку хромосомного материала, считают сбалансированными, но они могут вызывать аномальное расхождение хромосом в мейозе и приводить к нарушению репродуктивной функции.

† Делеции (потери хромосомного материала) приводят к частичным моносомиям: ‡ Синдром *кошачьего крика*, ‡ Синдром *Вольффа–Хиршхорна*, ‡ Синдром делеции короткого плеча хромосомы 9 — всего описано около 70 случаев. Отмечают тригоноцефалию, остальные признаки напоминают синдром *Дауна*. Прогноз для жизни благоприятный. ‡ Синдром 11p- — делеция короткого плеча хромосомы 11, особенно участка 11p13; проявляется врождённым отсутствием радужки (аниридия) и часто сочетается с опухолью *Вильмса* ‡ Синдром 13q- — делеция длинного плеча хромосомы 13; помимо множественных аномалий развития, сопровождается ретинобластомой, вызванной утратой гена-супрессора ‡ Другие синдромы делеций: описаны делеции как коротких, так и длинных плеч хромосомы 18, приводящие к различным степеням задержки умственного развития и черепно-лицевым аномалиям. Утрата материала хромосом 19, 20, 21 и 22 обычно связана с образованием кольцевых хромосом. Синдромы, связанные с 21q- и 22q-, наиболее часты и могут иметь сходство с синдромом *Дауна*.

† Дупликация (вставка) — синдромы частичных трисомий вследствие вставки нового хромосомного материала.

† Инверсия и транслокация. Как инверсии, так и транслокации, представляют собой перенос генетического материала с одного места на другое; в первом случае этот перенос касается только одной хромосомы, а во втором задействованы две или более хромосом: ‡ Сбалансированная транслокация (полный перенос) не сопровождается утратой или приобретением нового материала и не имеет клинического значения, ‡ Несбалансированная транслокация (частичный перенос), например синдром *Дауна*, проявляется клинически.

Болезнь

Rh-ноль б., см. «Синдром Rh-ноль».

***Аддисона* б.** — эндокринная патология, связанная с двусторонним поражением коры надпочечников с выключением или уменьшением продукции её гормонов; характеризуется гиперпигментацией кожи и слизистых оболочек, исхуданием, артериальной гипотензией, нарушениями водно-солевого обмена. **Частота**: приблизительно 4:100 000. Женщины страдают чаще мужчин.

Этиология и патогенез.

· Первичная недостаточность коры надпочечников (собственно болезнь *Аддисона*). † Недостаточность коры надпочечников аутоиммунной природы. † Туберкулёз. † Ятрогенные причины (двусторонняя адреналэктомия, последствия длительной терапии глюкокортикоидами). † Грибковые заболевания (гистоплазмоз, бластомикоз, кокцидиоидомикоз). † Саркоидоз. † Кровоизлияния в надпочечники. † Опухоли. † Амилоидоз. † СПИД (за счёт цитомегаловирусных и других инфекционных поражений надпочечников).

† Сифилис. † Адренолейкодистрофия. Сопровождается повышением уровня АКТГ, вместе с α-меланостимулирующим гормоном, обусловливающим гиперпигментацию кожных покровов и слизистых оболочек — отличительный признак болезни *Аддисона*.

• Вторичная недостаточность коры надпочечников, обусловленная недостаточностью гипофиза (дефицит АКТГ); в отличие от первичной, никогда не сопровождается гиперпигментацией.

Генетические аспекты. Проявления болезни *Аддисона* наблюдают при ряде наследуемых состояний. • Адренолейкодистрофия. • Врождённая болезнь *Аддисона* (103230, ℜ): гиперпигментация кожи, гипернатриурия, гипокалиурия. • Гипоадренокортицизм семейный (*240200, ρ): рвота, пигментация кожи, судорожные припадки, сосудистый коллапс, гипогликемия, гипонатриемия, гиперкалиемия. • Гипоплазия коры надпочечника семейная (*300200, Xp21.3—p21.2, дефекты гена *DAX1*, ρ). • Дефекты глюкокортикоидных рецепторов (*138040, 5q31, ген *GRL*, ℜ; также *202200 [дефект гена *MC2R*, 18p11.2, ρ]): нет ответа на АКТГ, артериальная гипертензия; тяжёлая артериальная гипертензия и гипокалиемический алкалоз у гомозигот. • Недостаточность глицерол киназы. • Синдром *Оллгрова*. • Синдром полигландулярный аутоиммунный.

Факторы риска. • Недостаточность надпочечников аутоиммунной природы у родственников (первой или второй степени родства). • Лечение глюкокортикоидами в течение длительного времени, а также тяжёлые инфекции, травмы или хирургические вмешательства.

Проявления

• Общие симптомы. † Выраженная слабость. † Утомляемость. † Снижение массы тела. † Артериальная гипотензия. † Головокружение. † Гиперпигментация кожи и слизистых оболочек (при первичной недостаточности). † Анорексия. † Рвота. † Диарея. † Плохая переносимость холода.

• Возможны психические расстройства (депрессия, психоз, спутанность сознания).

• Адреналовые кризы, возникающие вследствие острого инфекционного заболевания, травмы, оперативного вмешательства, быстрой потери соли. Симптомы криза: выраженная слабость, интенсивные боли в животе, рвота, сосудистый коллапс, почечная недостаточность, изменения психического статуса.

Лабораторные исследования. • Низкая концентрация натрия в плазме крови (менее 130 мэкв/л). • Высокая концентрация калия в плазме крови (более 5 мэкв/л). • Увеличение содержания азота мочевины крови. • Гипогликемия. • Уменьшение содержания кортизола, повышение уровня ренина (радиоиммунологическое исследование). • Увеличение содержания АКТГ (при вторичной недостаточности — снижение). • Уменьшение концентрации 17-гидроксикортикостероидов в моче. • Умеренные нейтропения и эозинофилия.

Лечение. • Лечение недостаточности коры надпочечников с помощью заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами. • Соответствующее лечение основного заболевания (например, туберкулёза).

Аддисона-Бирмера **б.**, см. «Анемия витамин B_{12}-дефицитная».

Альцхаймера **б.** — органическое слабоумие, возникающее после 50 лет (различают раннее и позднее [после 65 лет] начало А.б.) и сопровождающееся альцхаймеровским склерозом, нейрофибриллярной дегенерацией (при участии τ-белка микротрубочек), старческими бляшками (отложения β-амилоидного белка, образование амилоидных волокон). ⇔ деменция пресенильная (А. б. с ранним началом, *104760).

Бадда—Киари **б.**, см. «Синдром *Бадда—Киари*».

Барракера—Симонса **б.**, см. «Липодистрофия прогрессирующая сегментарная».

Бехтерева **б.** — см. «Спондилит деформирующий».

Брайта **б.** (брайтова б.) — устаревшее название гломерулонефрита.

Брутона **б.**, см. «Агаммаглобулинемия».

Вакеза **б.** (*polycythemia vera*), см. «Полицитемия».

Вальденстрёма **б.**, см. «Макроглобулинемия *Вальденстрёма*».

Вестфаля—Уилсона—Коновалова **б.**, см. «Дегенерация гепатолентикулярная».

Вибрационная б. — профессиональная б., вызываемая воздействием вибрации, передаваемой через руки или поверхность опоры тела и характеризующаяся развитием ангиотрофоневроза, сопровождающегося другими нарушениями функции ряда органов и систем. ⇔ ангионевроз вибрационный ⇔ псевдо-*Рейно* болезнь ⇔ синдром «белых пальцев» ⇔ синдром вибрационный.

Виллебранда **б.**, см. «Болезнь *фон Виллебранда*».

Вильсона—Коновалова **б.** (рекомендуется *Уилсона—Коновалова* б.), см. «Дегенерация гепатолентикулярная».

Геморрагическая новорождённых б. — патологическое состояние периода новорождённости, связанное с недостаточностью зависимых от витамина К факторов свёртываемости крови.

Гипертоническая б. — гипертензия артериальная эссенциальная.

Гоше **б.** (230800, 1q21, ген *GBA*, ρ) — наследственное заболевание (в том числе недостаточность глюкоцереброзидазы [кислая β-галактозидаза]), сопровождающееся накоплением глюкоцереброзидов в макрофагах с развитием гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, разрушением костной ткани, поражением ЦНС, отставанием в умственном развитии. **Лечение**: спленэктомия при кровотечениях, ортопедическая иммобилизация, пересадка костного мозга, анальгетики. **Синонимы**: цереброзидоз, цереброзидный липидоз.

Грейвса **б.** — зоб диффузный токсический, см. «Гипертиреоз».

Дауна **б.** — хромосомная болезнь, обусловленная трисомией по 21-й паре хромосом. Проявляется олигофренией, замедленным ростом, мышечной гипотонией, недостаточностью эндокринных желёз (особенно щитовидной) и своеобразным внешним видом: косо расположенными глазными щелями, широкой уплощённой переносицей, эпикантусом, полуоткрытым ртом, короткими пальцами, маленькими круглыми ушами с выдающимся противозавитком, широкими руками и ногами и поперечными складками на ладонях. С возрастом увеличивается вероятность развития лейкоза и болезни *Альцхаймера*. ⇔ трисомия по 21-й паре хромосом ⇔ синдром *Дауна*.

Дента **б.** — форма нефролитиаза вследствие мутации гена *CLCN5* (хлорный канал, 300008), дефекты которого также ведут к развитию гипофосфатемического рахита (ϰ, рецессив).

Деркума **б.** В подкожной клетчатке формируются множественные болезненные липомы и/или очаги диффузного отложение жира, встречается преимущественно у женщин (5:1) в менопаузе, сопровождается адинамией, астенией, депрессией. Синонимы: Adiposis dolorosa, адипозалгия, *Деркума* синдром, липалгия, липоматоз болезненный, ожирение болезненное.

Желчнокаменная б. — б., характеризующаяся образованием конкрементов в жёлчном пузыре или жёлчных протоках.

Жильбера **б.**, см. «Желтуха семейная негемолитическая».

Иценко—Кушинга **б.** — гиперкортицизм в связи с избыточной секрецией АКТГ передней долей гипофиза (70% всех случаев гиперкортицизма). Наиболее часто возникает в возрасте 20—40 лет. У женщин наблюдают в 5 раз чаще, чем у мужчин.

Этиология и патогенез обусловлены изменением контроля секреции АКТГ вследствие снижения ингибирующего эффекта гипоталамического дофамина на секрецию кортиколиберина и АКТГ с последующим повышением содержания АКТГ и глюкокортикоидов. • Секретирующая АКТГ базофильная или хромофобная аденома гипофиза. • Усиление синтеза АКТГ приводит к надпочечниковым и вненадпочечниковым эффектам. † Надпочечниковые — повышение содержания глюкокортикоидов и андрогенов сетчатого слоя коры надпочечников. В меньшей степени АКТГ влияет на повышение концентрации минералокортикоидов. † Вненадпочечниковые — гиперпигментация кожи и слизистых оболочек (в 10% случаев) и психические расстройства • *Повышение продукции глюкокортикоидов — ключевой момент патогенеза болезни Иценко—Кушинга.* Эффекты: † Катаболическое действие на белковый и углеводный обмен приводит к атрофии мышечной (в том числе сердечной) ткани и кожи, а также гипергликемии с развитием стероидного диабета (в 20% случаев). В патогенезе стероидного диабета также играют роль относительная недостаточность инсулина (с усилением глюконеогенеза в печени) и инсулинорезистентность. † Анаболическое действие на жировой обмен приводит к ожирению (более 90% случаев). † Минералокортикоидная активность способствует активации системы «ренин-ангиотензин-альдостерон» с развитием артериальной гипертензии и гипокалиемии. Определённое значение в патогенезе артериальной гипертензии имеет потенцирование глюкокортикоидами эффекта катехоламинов и биогенных аминов (в частности, серотонина). † Катаболическое действие на костную ткань приводит к снижению способности костной ткани фиксировать кальций и развитию остеопороза (более 80% случаев). Определённую роль в патогенезе остеопороза играет уменьшение реабсорбции глюкокортикоидами кальция в ЖКТ, что связано с торможением процессов гидроксилирования кальциферола. † Подавление специфического иммунитета приводит к развитию вторичного иммунодефицита. • Повышение секреции андрогенов (тестостерона) надпочечниками приводит к снижению гонадотропной функции гипофиза и развитию половых расстройств. • Изменение секреции других тропных гормонов — снижение уровня СТГ и ТТГ, увеличение содержания пролактина.

Проявления. • Симптомы нарушения жирового обмена определяют *кушингоидную* внешность: † *Лунообразное* лицо (отложение жира на лице). † Отложение жировой ткани на шее (*бизоний горб*) и верхней части туловища, но не на конечностях. • Симптомы нарушения белкового обмена: † Мышечная слабость — стероидная миопатия. † Стероидная кардиопатия. † Полосы растяжения (стрии) красно-фиолетового цвета на коже живота, груди и бёдер. † Предрасположенность к возникновению синяков (в связи с повышенной ломкостью капилляров). • Симптомы нарушения углеводного обмена — стероидный диабет или снижение толерантности к глюкозе с быстро нарастающей гипергликемией и/или глюкозурией. • Артериальная гипертензия. • Остеопороз. • Расстройства гормональной регуляции (аменорея, бесплодие, гирсутизм, акне). • Образование трофических язв и гнойничковых поражений кожи (вследствие развития вторичного иммунодефицита). • Гиперпигментация кожи и слизистых оболочек (эффект АКТГ), обычно в местах трения кожи — важный дифференциально-диагностический признак. • Эмоциональная лабильность, депрессия, эйфория. • У детей — задержка роста.

Синоним. Гипофизарный базофилизм.

Примечание. От болезни *Иценко—Кушинга* следует отличать синдром *Иценко—Кушинга.*

Ишемическая б. сердца (ИБС) — заболевание, обусловленное несоответствием между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, приводящее к нарушениям функций сердца. Ведущая причина развития ИБС в 96% всех случаев — атеросклероз.

Факторы риска ИБС (табл. п–01). Существующие факторы риска ИБС подразделяют на изменяемые (модифицируемые) и неизменяемые (константные, немодифицируемые).

Таблица п–01. Факторы риска ИБС

Константные
Возраст[1]
Пол[2]
Семейный анамнез ИБС[3]
Модифицируемые
Курение
Артериальная гипертензия
Липидный профиль: высокая концентрация общего холестерина, высокая концентрация холестерина ЛПНП, низкая концентрация холестерина ЛПВП, высокое содержание триглицеридов
Гипергликемия и сахарный диабет
Малоподвижный образ жизни
Ожирение
Гипергомоцистеинемия
Дефицит эстрогенов (отсутствие заместительной терапии в менопаузе)
Применение гормональных противозачаточных средств

Примечания: **1.** Риск развития ИБС повышен: • у близких родственников больного ИБС (важнее для родственников первой степени родства — родители, братья, сёстры, сыновья, дочери, чем для родственников второй степени родства — дяди, тёти, бабушки, дедушки); • при большом количестве больных ИБС в семье; • при возникновении ИБС у родственников в относительно молодом возрасте. **2.** Чем больше возраст, тем сильнее выражен атеросклероз и выше заболеваемость ИБС. **3.** До 55 лет заболеваемость ИБС среди мужчин в 3–4 раза больше, чем у женщин (исключение составляют женщины, страдающие артериальной гипертензией, гиперлипидемией, СД, при ранней менопаузе). После 75 лет заболеваемость ИБС среди мужчин и женщин одинакова.

Классификация ИБС. В России в практической деятельности продолжают использовать классификацию ИБС, разработанную сотрудниками ВКНЦ АМН СССР в 1983 г. на основе предложений экспертов ВОЗ (1979).

- **Внезапная сердечная смерть** (первичная остановка сердца)
- **Стенокардия**: † напряжения, в том числе стабильная и впервые возникшая; † прогрессирующая стенокардия напряжения — нестабильная; † спонтанная: покоя, вариантная, *Принцметала.*
- **Инфаркт миокарда**: крупноочаговый (трансмуральный), мелкоочаговый (нетрансмуральный).
- **Постинфарктный кардиосклероз**
- **Нарушения сердечного ритма**
- **Сердечная недостаточность**
- ***Немая* форма ИБС**

Киари **б.** — тромбоз печёночной вены с мощным развитием коллатерального кровотока, гепатомегалией, асцитом, портальной гипертензией. ⇔ *Рокитанского* б. ⇔ *Бадда–Киари* б.

Кистозная мозгового вещества б. обусловлена мутацией гена *NPH1*. Характеризуется наличием большого количества кист на границе коркового и мозгового вещества, атрофией канальцев и развитием склероза почек с последующей тяжёлой почечной недостаточностью.

***Кленового сиропа* б.** (лейциноз, 248600) — тяжёлое наследственное заболевание (ацидоз, рвота, гипогликемия, судорожные припадки, отставание умственного и физического развития, специфический запах мочи). Частота заболевания примерно 1:300 000. Биохимия: известно несколько приводящих к развитию заболевания дефектов СЕ митохондриального ферментного комплекса (см. «Дефекты катаболизма лейцина»). При некоторых формах эффективен тиамин.

***Кройтцфельдта—Якоба* б.** Спастический псевдосклероз с кортико-стриоспинальной дегенерацией; форма спонгиозной энцефалопатии, вызываемая медленными вирусными инфекциями (обсуждается вопрос о передаче инфекционного начала [прион] от крупного рогатого скота, страдающего губчатой энцефалопатией) и характеризующаяся слабоумием, миоклониями, атаксией и другими неврологическими проявлениями (быстро приводит к коме и смерти). ⇔ дегенерация кортико-стриоспинальная.

***Крона* б.** — гранулематозная патология с вовлечением терминальных отделов подвздошной кишки, реже других отделов ЖКТ. Предрасположенность к развитию б. связана с дефектами гена *NOD2* хромосомы 16. Характерны отдельные глубокие язвы с возможным образованием фистул, сужение просвета и утолщение стенок кишечника за счёт фиброза и лимфоцитарной инфильтрации, а также неказеозные туберкулоидные гранулёмы в регионарных лимфоузлах. ⇔ регионарный энтерит ⇔ регионарный илеит.

***Курчавых волос* б.**, см. «Синдром *Менкеса*».

***Лайма* б.** (по названию города Лайм [Lyme, штат Коннектикут, США], в окрестностях которого б. была впервые обнаружена в 1980 г.) — трансмиссивное природноочаговое заболевание, передающееся клещами, с поражением кожи, сердца, нервной системы и суставов. ⇔ лаймский артрит ⇔ лаймоборрелиоз.

***Лева* б.** — блокада ножки пучка *Хиса* у больных со здоровыми миокардом и коронарными артериями. Результат фиброза или кальцификации проводящей системы и вовлечения мембранозной перегородки, верхушки мышечной перегородки, колец митральных и аортальных клапанов. Проявляется в виде аритмий, полиморфных и политопных экстрасистол, обмороков. Описано несколько форм: ℜ, 115000, 108770 — предсердная кардиомиопатия с блокадой, *115080.

Легионеров б. — наиболее распространённая клиническая форма легионеллёза, протекающая в виде тяжёлой токсической пневмонии, вызываемой *L. pneumophila*.

Лёгких обструктивная хроническая б. — хроническое, медленно прогрессирующее заболевание, характеризующееся необратимой или частично обратимой (например, при применении бронходилататоров) обструкцией бронхиального дерева.

***Лёффлера* б.** — утолщение эндокарда или инфильтрация миокарда (амилоидоз, гемосидероз и др.), сопровождаемые гибелью кардиомиоцитов, компенсаторной гипертрофией и фиброзом, что приводит к нарушению функций предсердно-желудочковых клапанов. Стенки желудочков становятся нерастяжимыми, повышается давление наполнения желудочков. Распространение процесса на проводящую систему сердца ведёт к возникновению аритмий. ⇔ эндокардит *Лёффлера* ⇔ эндокардит фиброзный ⇔ эндокардит фибропластический ⇔ эндомиокардиальная болезнь.

Миеломная б., см. «Миелома множественная».

***Олбрайта* б.** — наследуемое заболевание, обусловленное нарушением регистрации тканями гормонов паращитовидных желёз (резистентность к ПТГ), часто сочетающееся с СД, артериальной гипертензией, артериитом, полиартрозом. **Синонимы**: *Олбрайта* наследственная остеодистрофия, *Мартина—Олбрайта* псевдогипопаратиреоидный синдром.

Нестабильного Hb б. — гемоглобинопатия, обусловленная точечными мутациями генов глобинов. Развивается при дефектах, относящихся к гидрофобным областям молекулы Hb (например, Hb Цюрих).

***Ниманна—Пика* б.** — липоидный гистиоцитоз с накоплением фосфолипидов (главным образом, сфингомиелина) в макрофагах печени, селезёнки, лимфатических узлах и костном мозге; вовлечение головного мозга (клетки базальных ганглиев) возможно на поздних стадиях. Известно множество клинических форм, в т.ч. развивающиеся при недостаточности сфингомиелиназы (257200, сфингомиелинфосфодиэстераза, КФ 3.1.4.12, 11p15.4—p15.1, ген *SMPD1*). **Лечение**: спленэктомия, пересадка костного мозга. **Синонимы**: сфингомиелиновый липидоз, фосфатидоз, гистиоцитоз липоидный, липоидоз фосфатидный, ретикулёз нелейкемический, ретикулоэндотелиоз метаболический, спленогепатомегалия липоидно-клеточная, сфингомиелиноз.

***Олпорта* б.** (наследственный нефрит) — прогрессирующая нефропатия с развитием почечной недостаточности; глухота, связанная с поражением слухового нерва, иногда присоединяется нарушение зрения. Обычно постепенно развивается почечная недостаточность и смерть в подростковом возрасте. **Этиология**: крайняя гетерогенность мутаций, в том числе CE коллагенов (ρ) типа 4 (α3), α3; также ℜ, ℵ.

***Паркинсона* б.**, см. «Паркинсонизм».

***Педжета* б.** (остоз деформирующий, остеодистрофия деформирующая, остит деформирующий) — болезнь, характеризующаяся деформацией бедренных и большеберцовых костей, позвоночника и черепа с выраженным гиперостозом, утолщением и искривлением костей.

Поликистозная болезнь почек — врождённое заболевание, характеризующееся образованием и ростом кист в обеих почках (обычно не менее 4—5 кист). Кисты могут располагаться в кортикальном или мозговом слоях почек. В последнем случае говорят о нефронофтизе.

***Реклингхаузена* б.**, см. «Нейрофиброматоз».

***Рефсума* б.** — пероксисомная болезнь (ρ) накопления (б. накопления фитановой кислоты, дефекты генов пероксисом *PEX1*, *PHYH*, *PAHX*). Проявления: пигментный ретинит, миоз, птоз, атаксия, аносмия, глухота, демиелинизирующая полиневропатия, увеличено содержание белка в СМЖ, изменения ЭКГ, ихтиоз; при ювенильной форме выражено отставание в умственном развитии, характерны лицевой дисморфизм (плоское лицо), гепатомегалия, стеаторея, остеопороз. Диета с исключением фитановой кислоты и плазмаферез приостанавливают прогрессирование неврологических нарушений.

***Симмондса* б.** — первичная гипофизарная недостаточность, при которой снижена секреция большинства гипофизарных гормонов, с вторичной гипофункцией периферических эндокринных желёз. Причины: гипо- или атрофия передней доли гипофиза, недостаточность гипоталамических либеринов, травмы, инфекция (сепсис, энцефалиты, туберкулёз, сифилис), сосудистые нарушения (спазм, коллапс). Клиническая картина зависит от степени снижения функций гипофиза. Резкое снижение массы тела — доминирующий признак заболевания. ⇔ кахексия гипофизарная ⇔ пангипопитуитаризм ⇔ кахексия диэнцефально-гипофизарная ⇔ болезнь *Симмондса—Глинского*.

Сывороточная б. — аллергическая б., вызываемая парентеральным повторным введением чужеродной сыворотки крови или препаратов, содержащих её белковые компоненты (антитоксические сыворотки, вакцины и др.). Основу патогенеза составляют аллергические реакции I типов I и III. Проявляется лихорадкой, болью в суставах, эритемой и увеличением лимфатических узлов.

***Такаясу* б.** — прогрессирующий облитерирующий артериит сосудов, отходящих от дуги аорты. ⇔ *Такаясу* синдром ⇔ коарктация аорты инвертированная ⇔ панартериит множественный облитерирующий ⇔ синдром дуги аорты ⇔ отсутствия пульса б.

***Танжье* б.** (*205400, дефект посттрансляционной модификации, ρ) — наследуемая недостаточность ЛПВП в сочетании с низким содержанием апоЛП A_1 (синтез последнего не нарушен), накоплением *пенистых клеток*, содержащих холестериновые эфиры, увеличением и яркой гиперемией миндалин, гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, гиперхолестеринемией. Синоним: Анальфалипопротеинемия. Примечание. *Танжье* (*Tangier*), остров в Чесапикском заливе (Вирджиния, США), где впервые зафиксирована болезнь.

***Тэя—Сакса* б.**, см. «Ганглиозидоз».

Тяжёлых цепей Ig б. относят к группе парапротеинемических гемобластозов, вызванных нарушением синтеза Ig с появлением в крови и моче атипичного белка (парапротеина), представленного фрагментами тяжёлых цепей (тц) Ig одного из классов — α, γ или μ. **Классификация**. • Болезнь α-тц — иммунодефицит в сочетании с выраженной мальабсорбцией и обнаружением в сыворотке крови белка, реагирующего с антисывороткой к α-тц. • Болезнь γ-тц — иммунодефицит в сочетании с лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, фиброзом лёгких, ревматоидным артритом и наличием в крови и моче димера патологически изменённых γ-тц. Синонимы: моноклональная гаммапатия, болезнь *Франклина*. • Болезнь μ-тц — редчайшая форма болезней тц, протекающая с гепатоспленомегалией, впервые обнаруженная у пациентов с длительно текущим хроническим лимфолейкозом; диагноз установлен с помощью иммуноэлектрофореза при обнаружении компонента, реагирующего с антисывороткой к μ-тц.

Уилсона* б.** (Уилсона—Коновалова* б**), см. «Дегенерация гепатолентикулярная».

***Уиппла* б.** — редкая б. системного характера, характеризующаяся стеатореей, часто генерализованной лимфаденопатией, артритом, лихорадкой и кашлем. Возможный инфекционный агент — *Tropheryma whippelii*. ⇔ интестинальная липодистрофия.

***Фабри* б.** — наследственная недостаточность α-галактозидазы (*301500, КФ 3.2.1.22, ♂), при которой в стенке кровеносных сосудов происходит накопление перегруженных нейтральными гликолипидами клеток, а в коже — формирование образований типа ангиом. Смерть наступает в результате осложнений со стороны сердца, почек, мозга. ⇔ ангиокератома диффузная туловища ⇔ липоидоз дистопический наследственный ⇔ *Фабри* ангиокератома ⇔ *Фабри* синдром.

***фон Виллебранда* б.** (*193400, 12pter—p12, дефекты генов *VWF*, *F8VWF*, ♂; *277480, ρ; *177820, дефект рецептора фактора *ф.В.* [ффВ]) — врождённое отсутствие мультимерных форм ффВ (VIII:R, ффВ), необходимых для агрегации тромбоцитов. Известно несколько клинических форм. **Проявления**. Геморрагический диатез при нормальном количестве тромбоцитов и нормальной ретракции сгустка, частичная недостаточность фактора VIII:R Тип III болезни имеет более тяжёлое течение, содержание фактора VIII:R резко снижено, возможны аортальный стеноз и пролапс митрального клапана. **Лечение**: замещение фактора VIII, кислота аминокапроновая. **Синонимы**: ангиогемофилия, наследственная

псевдогемофилия, сосудистая гемофилия, конституциональная тромбопатия, капилляропатия геморрагическая, псевдогемофилия сосудистая, пурпура атромбопеническая, пурпура атромбоцитопеническая, *Юргенса* синдром, *фон Виллебранда—Юргенса* конституциональная тромбопатия.

***Франклина* б.**, см. «Болезнь тяжёлых цепей Ig».

***Хантера* б.**, см. «Мукополисахаридозы».

***Хиппеля—Линдау* б.** — наследственная (ℜ) болезнь, обусловленная аномалией развития кровеносных капилляров, проявляющаяся ангиоматозом сетчатки в сочетании с ангиоретикулемами мозжечка, спинного мозга и других органов. ⇔ ангиоматоз цереброретинальный.

***Хиршспрунга* б.**, см. «Мегаколон врождённый».

***Ходжкена* б.**, см. «Лимфогранулематоз».

***Хасимото* б.**, см. «Тиреоидит хронический аутоиммунный».

Хроническая гранулематозная б. (ρ, ℵ, *233700, *233710, *233690, *306400, Xp21.1; дефекты цитохрома b, недостаточность нейтрофильного цитозольного фактора 1 и другие) — врождённое нарушение переваривания фагоцитированных бактерий полиморфно-ядерными лейкоцитами, приводящее к снижению резистентности против инфекций. ⇔ врождённый дисфагоцитоз.

***Хэнда* (*Хенда*)*—Шюллера—Крисчена* б.** (впервые болезнь *Хэнда—Шюллера—Крисчена* описал в 1865 и 1876 гг. английский патолог Томас Смит [Smith Thomas, 1833—1909]) — генерализованный жировой гистиоцитоз костной ткани, в особенности черепа. Сопровождается разрушением костей, эозинофильным лейкоцитозом, а также накоплением клеток, содержащих эфиры холестерина. Клинически проявляется полиурией, экзофтальмом, очагами деструкции костей (особенно черепа). ⇔ *Шюллера* б. ⇔ *Шюллера* синдром ⇔ гистиоцитоз X ⇔ гранулематоз липоидный ⇔ *Крисчена-Шюллера* б. ⇔ липогранулематоз.

***Хюрлер* б.**, см. «Мукополисахаридозы».

Центрального стержня б. — спорадическая миопатия, возникающая в результате мутации гена рецептора рианодина.

***Шарко—Мари—Тута* б.** Группа семейных (ℜ — тип 1, ρ — тип 2, имеются типы с ℵ) нервно-мышечных расстройств в виде прогрессирующей дегенерации мышечных волокон в дистальных мышцах конечностей, начинающейся с мышц ног; слабые или отсутствующие глубокие сухожильные рефлексы, сенсорная полиневропатия, гипергидроз, сердечная блокада, диарея, тошнота; дегенерация мотонейронов спинного мозга, уменьшение скорости проведения по нервам, сегментарная демиелинизация, тяжесть течения зависит от типа наследования. **Классификация**: тип 1B (мутации белка миелина P_0), тип 1A (мутации белка 22 миелина), тип 2 и тип X (мутация белка щелевых контактов — коннексина-32, тип 4 (мутация белка 2 миелина), тип 5 (характерны *пирамидные* знаки), также другие формы. ⇔ *Шарко—Мари* мышечная атрофия ⇔ мышечная перонеального типа атрофия ⇔ амиотрофия наследственная невральная.

Боррелиоз — заболевание, вызываемое спирохетами рода *Borrelia* (например, лаймоборрелиоз — болезнь *Лайма*).

Брадикардия — пониженная ЧСС.

Синусовая б. (СБ) обусловлена нарушением способности синусно-предсердного узла генерировать электрические импульсы с частотой более 60 в минуту. У 25% здоровых молодых мужчин ЧСС составляет от 60 до 50 в минуту, во время сна происходит снижение ЧСС на 30%.

Классификация

- Экстракардиальная СБ (нейрогенная). Причины: массаж каротидного синуса, давление на глазные яблоки (рефлекс *Ашнера*), повышение внутричереп-

ного давления (например, менингит, ушиб мозга, субарахноидальное кровоизлияние, отёк мозга), синдром *Меньера*, интубация, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, микседема.

· Органическая СБ: атеросклероз коронарных артерий, инфаркт миокарда, миокардиты, дегенеративные и фиброзные изменения в синусовом узле (см. «Синдром слабости синусно-предсердного узла»).

· Лекарственная СБ: хинидин, β-адреноблокаторы, симпатолитические препараты (например, резерпин), блокаторы кальциевых каналов (например, верапамил, нифедипин), сердечные гликозиды, морфин.

· Токсическая СБ: сепсис, желтуха, уремия, брюшной тиф, отравление фосфорорганическими соединениями.

· СБ спортсменов: ЧСС в покое 40–35 в минуту даже в дневное время. Причина — особенности нейровегетативной регуляции сердечного выброса у людей, занятых тяжёлой физической работой или профессиональным спортом.

Проявления зависят от выраженности СБ, величины ударного объёма, состояния вегетативной нервной системы и/или характера основного заболевания.

· ЧСС менее 40 в минуту более характерна для АВ-блокады, чем для СБ.

· Активация эктопических центров автоматизма — предсердные и желудочковые аритмии.

· Приступы *Морганьи–Адамса–Стокса* при паузе перед началом функционирования нижележащего центра автоматизма длительностью более 10–20 с.

ЭКГ-идентификация — ЧСС менее 60 в минуту, каждому зубцу *P* соответствует комплекс *QRS*. Характерно частое сочетание СБ с дыхательной аритмией.

Лечение. При сочетании умеренной СБ с артериальной гипотензией — препараты красавки, например капли *Зеленина*, беллатаминал, белласпон (противопоказаны при глаукоме).

Брадикинин — нонапептид Арг–Про–Про–Гли–Фен–Сер–Про–Фен–Арг, получаемый из декапептида (каллидина II, брадикининогена), который, в свою очередь, синтезируется из α_2-глобулина под действием калликреинов. Б. — один из кининов плазмы, потенциальный вазодилататор, один из физиологических медиаторов анафилаксии; высвобождается из тучных клеток, покрытых цитофильными АТ при взаимодействии последних со специфичным Аг (аллергеном).

Брахидактилия — укорочение пальцев рук или ног.

Бронхоэктазы — необратимое патологическое расширение бронхов в результате гнойно-воспалительной деструкции бронхиальной стенки.

Ателектатический б. — б., развивающийся в зоне обширных ателектазов лёгких и характеризующийся равномерным расширением многих бронхиальных ветвей из-за «эффекта клапана» в период дистелектаза (неполного ателектаза). При этом паренхима лёгких приобретает вид пчелиных сот.

Веретенообразный б. — расширенная часть просвета бронха постепенно переходит в бронх обычного калибра.

Бруцеллёз — инфБ из группы бактериальных зоонозов, вызываемая микроорганизмами рода *Brucella*, передающаяся от больных животных человеку алиментарным или контактным путём. Обычно протекает по типу хрониосепсиса с полиморфной клинической картиной, рецидивами и обострениями.

Бужирование — введение бужей в некоторые органы трубчатой формы (мочеиспускательный канал, пищевод и др.) с диагностической или лечебной целью.

Булимия (от гр. *bus* — бык, *limos* — голод; голод «волчий», кинорексия) — расстройство в виде повторных и неконтролируемых приступов поглощения большого количества пищи в течение короткого периода времени с последующими вызыванием рвоты, очищением кишечника и анорексией. Сопровождается чув-

ством вины, депрессией, заниженной самооценкой. Стёртая б. возможна как симптом некоторых заболеваний (преимущественно психических), состояния гипогликемии. Б. наблюдается у 4% женщин и у 0,5% мужчин, преимущественно в молодом возрасте.

Буллэктомия — удаление булл. Применяют при лечении некоторых форм буллёзной эмфиземы, при которых гигантские буллы сдавливают здоровую лёгочную ткань.

Бурсит — воспаление синовиальной сумки, сопровождающееся скоплением в её полости экссудата.

Вазодилататор — средство (в том числе ЛС), расширяющее просвет кровеносного сосуда и снижающее АД. Атриопептин, оксид азота (NO), VIP, брадикинин и некоторые Пг — естественные вазодилататоры.

Вазопрессин (аргинин вазопрессин, антидиуретический гормон — АДГ, $C_{46}H_{65}N_{15}O_{12}S_2$.) — нанопептид, оказывает антидиуретический (регулятор реабсорбции в канальцах почки) и сосудосуживающий (вазоконстриктор) эффекты. Ген *AVP* кодирует АДГ и нейрофизин II. Экспрессия АДГ происходит в части нейросекреторных нейронов околожелудочкового и надзрительного ядер гипоталамуса. Внегипоталамическая секреция АДГ возможна в клетках злокачественных опухолей (например, овсяно-клеточная карцинома лёгкого, рак поджелудочной железы). Секрецию АДГ *стимулируют* гиповолемия через барорецепторы каротидной области, гиперосмолярность через осморецепторы гипоталамуса, переход в вертикальное положение, стресс, состояние тревоги, а *ингибируют* алкоголь, α-адренергические агонисты, глюкокортикоиды. Главная функция АДГ — регуляция обмена воды (поддержание постоянного осмотического давления жидких сред организма), что происходит в тесной связи с обменом натрия; другие функции: стимуляция гликогенолиза, сосудосуживающий эффект, агрегация тромбоцитов.

Рецепторы АДГ относят к связанным с G-белком трансмембранным гликопротеинам. Взаимодействие аргинин вазопрессина с его рецепторами приводит к стимуляции фосфолипазы С, образованию фосфатидилинозитола и увеличению содержания внутриклеточного Ca^{2+}. Выделено три подтипа рецепторов.

V_{Ia}-подтип экспрессируется в разных клетках, реализуя многочисленные эффекты аргинин вазопрессина: гепатоциты (стимуляция гликогенолиза), сосудистые ГМК (сосудосуживающий эффект), тромбоциты (агрегация кровяных пластинок).

V_{Ib}. Эти рецепторы обнаружены в аденогипофизе (модуляция секреции АКТГ, β-эндорфина и пролактина).

V_2. Подтип V_2 экспрессируется только в почке. **Нефрогенный несахарный диабет** (тип I, 304800, Xq28, ℵ, имеются и ℜ-формы) — следствие мутаций гена для рецептора подтипа V_2.

Вакцина БЦЖ — вакцинный штамм *Mycobacterium bovis* пониженной вирулентности. Используют для профилактики туберкулёза. ⇔ вакцина *Кальметта—Герена* ⇔ BCG vaccine, от bacillus *Calmette—Guerin*.

Вальвулопластика — хирургическая реконструкция деформированного сердечного клапана.

Катетерная чрескожная баллонная в. — расширение суженного предсердно-желудочкового отверстия специальным баллоном под высоким давлением.

Вальвулотомия — рассечение стенозированного сердечного клапана.

Вегетация. **1**. Рост или разрастание тканей любого типа. **2**. Патологические наложения на эндокарде при инфекционном эндокардите, состоящие из фибрина, тромбоцитов и бактерий.

Везикула — первичный морфологический элемент сыпи в виде пузырька (до 5 мм в диаметре), наполненного серозным экссудатом.

Вектор — материал, применяемый для переноса в клетку генетической информации, наиболее часто вирусы (ретровирусы, аденовирусы и др.); возможны и синтетические конструкты.

для клонирования в. — любая небольшая плазмида, фаг или ДНК-содержащий вирус, в которые может быть встроена чужеродная ДНК.

Велоэргометрия — метод функционального исследования с применением дозированной физической нагрузки, заключающейся во вращении ногами или руками педалей велоэргометра. Применяется для выявления латентной коронарной недостаточности, определения показателей функции внешнего дыхания и т.п.

Вентиляция — движение газа в лёгкое и обратно.

Альвеолярная в. — объём газа, выдыхаемый из альвеол за 1 мин. Расчёт: частота дыхания, умноженная на различие между дыхательным объёмом и «мёртвым» пространством (V_T-V_D); выражается в мл/мин.

Вспомогательная искусственная в. лёгких — в. при сохранённом ритме, но недостаточном объёме естественного дыхания, когда в лёгкие при вдохе нагнетают дополнительный объём газовой смеси. ⇔ вспомогательное дыхание.

Искусственная в. лёгких (ИВЛ) — периодическое приложение механического или вручную создаваемого положительного давления к (газу) газам, находящимся в пределах дыхательных путей, чтобы заполнить газом лёгкие при отсутствии спонтанного дыхания. ⇔ искусственное дыхание.

Лёгочная в. — общий объём газа, вдыхаемый (V_I) или выдыхаемый (V_E) за 1 мин; выражается в л/мин. ⇔ минутный объём дыхания (МОД).

Вещество

Р (от англ. *pain*, боль) — нейропептид из семейства тахикининов, продуцируемый как нейронами, так и ненервными клетками и функционирующий как нейромедиатор (базальные ганглии, гипоталамус, спинной мозг, где в.Р передаёт возбуждение с центрального отростка чувствительного нейрона на нейрон спиноталамического тракта; через опиоидные рецепторы энкефалин из вставочного нейрона тормозит секрецию в.Р из чувствительного нейрона и проведение болевых сигналов). В.Р. также усиливает проницаемость стенки сосудов кожи, осуществляет вазодилатацию или вазоконстрикцию ГМК артериол мозга, стимулирует секрецию слюнных желёз и сокращение ГМК воздухоносных путей и ЖКТ. В.Р. функционирует также как медиатор воспаления.

Межклеточное в., см. «Матрикс тканевый».

Взрыв респираторный (на примере активированного нейтрофила). В течение первых секунд после стимуляции резко увеличивается поглощение кислорода и быстро расходуется значительное его количество. Это явление известно как респираторный (кислородный) взрыв. При этом образуются токсичные для микроорганизмов H_2O_2, супероксид O_2^- и гидроксильный радикал OH^-.

Вирилизм — развитие у женщин мужских вторичных половых признаков.

Вирус

Аденовирус — в. семейства *Adenoviridae*. Более 80 типов инфицируют человека, вызывая инфекции верхних дыхательных путей, конъюнктивит, гастроэнтерит, геморрагический цистит, серозные воспаления у новорождённых.

Ветряной оспы в. — герпесвирус, морфологически идентичный вирусу простого герпеса. Вызывает ветряную оспу и опоясывающий лишай, отнесён к подсемейству *Alphaherpesviridae*. ⇔ опоясывающего лишая в.

Гепатита вв., см. «Гепатит».

Герпеса в. — в. рода *Herpesvirus*, выделяют 8 типов; основное значение имеют:

в. простого герпеса типа 1 — возбудитель стоматита, герпетической лихорадки, кератоконъюнктивита, менингоэнцефалита;

в. простого герпеса типа 2 — возбудитель герпеса половых органов и герпеса новорождённых;

Гриппа вв. — вирусы семейства *Orthomyxoviridae*, возбудители гриппа и гриппоподобных заболеваний. Существуют типы А и В (род *Influenzavirus*), вызывающие грипп типа А и В, а также тип С, принадлежащий к отдельному роду и вызывающий грипп типа С.

***ECHO*-вв.** — (от *Entero-Cytopathogenic-Human-Orphan — энтероцитопатогенные сиротские вирусы человека*; термин «сиротский» подразумевает отсутствие [при выделении] прямой связи с болезнью) — вв. семейства *Picornaviridae*, возбудители лихорадок и асептического менингита. Некоторые серотипы, по-видимому, вызывают слабовыраженные респираторные заболевания.

Иммунодефицита человека в. — возбудитель инфекции, проявляющейся развитием прогрессирующих нарушений иммунного реагирования в результате длительного циркулирования вируса в лимфоцитах, макрофагах и клетках нервной ткани; следствие ВИЧ-инфекции — СПИД; ВИЧ входит в состав подсемейства *Lentivirinae* семейства *Retroviridae*.

***Коксаки* в.** (*Coxsackie* [Коксаки], штат Нью-Йорк (США); город, где впервые выделен представитель группы вирусов) — группа пикорнавирусов сферической формы рода *Enterovirus*. Вызывают миозиты, параличи, ответственны за развитие инфекций с разнообразной симптоматикой. Вв. типа А вызывают герпетическую ангину; вв. типа В — возбудители эпидемической плевродинии; вв. обеих групп могут вызывать асептический менингит, мио- и перикардит, ювенильный диабет.

Кори в. — РНК-овый в. рода *Morbillivirus* (семейство *Paramyxoviridae*), возбудитель кори (аэрогенная передача). В. обладает гемагглютинирующими и гемолизирующими свойствами.

Краснухи в. — РНК-овый в. семейства тогавирусов рода *Rubivirus*, возбудитель краснухи.

Парагриппа вв. — вв. рода *Paramyxovirus*, пяти типов.

Типа 1 — в. гемадсорбции типа 2, возбудитель острого ларинготрахеита.

Типа 2 — в. псевдокрупа, возбудитель острого ларинготрахеита или крупа, а также малых респираторных инфекций.

Типа 3 — гемадсорбции типа 1, кроме заболеваний фарингитом, капиллярным бронхитом и пневмонией, вызывает спорадические респираторные инфекции.

Парвовирусы — род в. с мелкими вирионами (18–26 нм), не имеющими наружной оболочки. Геном представлен однонитчатой молекулой ДНК. **B19**-парвовирус (PV B19) патогенен для человека; вызывает артриты и артралгии, а также инфекционные эритемы и апластические кризы при наличии у больного гемолитической анемии.

Пикорнавирусы — семейство в., содержащих одноцепочечную РНК и характеризующихся кубической симметрией капсида. Поражают позвоночных, распространяются без переносчиков. Многие представители п., относящиеся к энтеровирусам и риновирусам, патогенны для человека.

Респираторно-синцитиальный в. — РНК-содержащий в. рода *Pneumovirus*, возбудитель так называемых малых респираторных инфекций у взрослых, бронхита и бронхопневмонии у детей.

Риновирусы — род кислотолабильных в. семейства *Picornaviridae*, включает возбудителей острых респираторных инфекций человека и ящура крупного рогатого скота.

Цитомегаловирус — группа герпетических вв., поражающая людей. Многие из этих в. обладают специфическим сродством к слюнным железам, образуют характерные включения в цитоплазме или ядре; видоспецифичны. ⇔ вирус цитомегалии ⇔ герпесвирус 5 человека.

***Эпстайна—Барр* в.** — в. герпеса, обнаруженный в клеточных культурах лимфомы *Беркетта*. Возбудитель инфекционного мононуклеоза (семейство *Herpesviridae*, подсемейство *Gammaherpesvirinae*). ⇔ *Беркетта* лимфомы в.

Витамин (лат. *vita* — жизнь + amin — аминосодержащее вещество), см. также «Болезни витаминной недостаточности», «Гиповитаминозы», «Гипервитаминозы».

B_1 — термонеустойчивый в., содержащийся в молоке, дрожжах, зерне злаков. Получают также синтетическим путём; ростовое вещество. ⇔ тиамин.

B_6 — пиридоксин и родственные соединения.

B_{12} — цианкобаламин, антианемический в. — фактор кроветворения, поступает с пищей и всасывается в тонком кишечнике. B_{12} деметилирует фолаты, предотвращая их выход из клеток; участвует в синтезе ДНК. Для всасывания в. B_{12} в кишечнике необходим (внутренний) фактор *Касла*, синтезируемый париетальными клетками желудка. Фактор связывает в. B_{12} и защищает его от разрушения ферментами. Комплекс внутреннего фактора с в. B_{12} в присутствии ионов Ca^{2+} взаимодействует с рецепторами энтероцитов дистального отдела подвздошной кишки. При этом в. B_{12} поступает в клетку, а внутренний фактор высвобождается. Из эпителия кишечника в. B_{12} с помощью транскобаламина II транспортируется в костный мозг и в печень (для запасания). Транскобаламин II вырабатывают эпителиальные клетки кишечника. Отсутствие или недостаток внутреннего фактора приводит к развитию витамин B_{12}-дефицитной анемии. Алиментарный дефицит в. B_{12} в развитых странах встречается редко; исключение составляют грудные дети матерей — строгих вегетарианок. Обычная причина дефицита — нарушение процессов всасывания; одна из причин — дифиллоботриоз (гельминтоз, вызванный *Diphyllobothrium latum* — лентецом широким).

D — жирорастворимые стероиды, необходимые для нормального развития костей и зубов, всасывания кальция и фосфатов в кишечнике. Существуют ядерные рецепторы, связывающие активную форму витамина D_3 — **кальцитриол**. Все остальные соединения этой группы подвергаются различным модификациям для превращения в активную форму:

провитамин D_3 — (3β)-7-дегидрохолестерин, $C_{27}H_{44}O$, мол. масса 384,65, в эпидермисе под влиянием УФ превращается в витамин D_3;

витамин D_3, 9,10-секохолестатриен-5,7,10(19)-ол-3β (активированный 7-дегидрохолестерин, холекальциферол), антирахитическое средство *животного происхождения* (печень рыб и млекопитающих, мозг, яичный желток), образуется в коже в результате фотолиза из провитамина D_3;

кальцидиол, 25-гидроксихолекальциферол, 25-гидроксивитамин D_3, $C_{27}H_{44}O_2$; мол. масса 400,65, промежуточный продукт биологического превращения витамина D_3 в кальцитриол, образуется в печени при гидроксилировании по ^{25}C (1α-гидроксилаза кальцидиола — монооксигеназа, превращающая при участии O_2 и НАДФН кальцидиол в кальцитриол, недостаточность фермента приводит к дефициту витамина D и витамин D-зависимому рахиту);

провитамин D_2 — эргостерол, витамин D *растительного происхождения*;

витамин D_2 (эргокальциферол, кальциферол), $C_{28}H_{44}O$, мол. масса 396,66, активированный эргостерол (образуется при облучении эргостерола УФ), антирахитическое средство. В течение многих лет эргокальциферол был стандартным препаратом витамина D. Для полного эффекта необходимо превращение в кальцитриол (стимулятор — ПТГ).

Суточная потребность: дети — 10 мкг холекальциферола (400 МЕ), взрослые после 25 лет — вдвое меньше. Недостаточность витамина D приводит к развитию рахита (у детей), остеомаляции, остеопорозу, остеодистрофии. Гипервитаминоз вызывает развитие токсического синдрома (анорексия, рвота, диарея), кальцификацию мягких тканей (сердце, сосуды, почка, лёгкие).

K — общее название жирорастворимых термостабильных соединений, обладающих биологической активностью филлохинона; содержатся в люцерне, свиной печени, рыбной муке и растительных маслах; важны для образования протромбина. ⇔ антигеморрагический фактор.

Витилиго — очаговая депигментация кожи.

Волокно нервное. В зависимости от того, формируют ли *шванновские* клетки вокруг осевого цилиндра миелин, выделяют безмиелиновые и миелинизированные нервные волокна. Скорость проведения возбуждения существенно зависит от диаметра и миелинизации нервного волокна (табл. п–02).

Таблица п-02. Классификация нервных волокон по диаметру и скорости проведения

Тип	Диаметр, мкм	Скорость проведения, м/с	Структуры
		Соматические и висцеральные эфференты	
A:			
α-мотонейроны	12–20	70–120	Экстрафузальные мышечные волокна
γ-мотонейроны	2–8	10–50	Интрафузальные мышечные волокна
B	<3	3–15	Преганглионарные аксоны к нейронам вегетативных ганглиев
C	0,2–1,2	0,7–2,3	Постганглионарные аксоны для ГМК и желёз
		Кожные афференты	
Aα	12–20	70–120	Рецепторы суставов
Aβ	6–12	30–70	Тельца *Пачини* и осязательные рецепторы
Aδ	2–6	4–30	Осязательные, температурные и болевые рецепторы
C	<2	0,5–2	Болевые, температурные, некоторые механорецепторы
		Висцеральные эфференты	
A	2–12	4–70	Рецепторы внутренних органов
C	<2	0,2–2	Рецепторы внутренних органов
		Мышечные афференты	
Iα	12–20	70–120	Аннулоспиральные окончания мышечных веретён
Iβ	12–20	70–120	Сухожильные органы *Гольджи*
II	6–12	30–70	Вторичные окончания мышечных веретён
III	2–6	4–30	Окончания, ответственные за болевое давление
IV	<2	0,5–2	Болевые рецепторы

По: DeMyer W. Neuroanatomy. Baltimore: *Williams a. Wilkins*, 1988, p. 63.

Волчанка — термин ранее применяли для описания эрозий кожи (как после волчьих укусов), сейчас (с определяющим словом) — для обозначения различных болезней. Согласно отечественной литературе, предлагают такую классификацию в.: в. обыкновенная (*lupus vulgaris*, она же — в. туберкулёзная), в. красная (*lupus erythematosus*), в. оzноблённая (*lupus pernio*).

Обыкновенная в. — кожный туберкулёз с характерными узелковыми поражениями лица, особенно вокруг носа и ушей. ⇔ в. туберкулёзная.

Системная красная в. (СКВ) — воспалительное заболевание соединительной ткани с разнообразными проявлениями, часто сопровождающееся лихорадкой, слабостью и утомляемостью, болями в суставах или артритами, напоминающими ревматоидный артрит; диффузными эритематозными поражениями кожи лица, шеи, верхних конечностей с дегенерацией по типу разжижения базального слоя эпидермиса и его атрофией, с лимфоаденопатией, плевритом, перикардитом, поражением почечных клубочков, анемией, гиперглобулинемией, положительным тестом на клетки СКВ (LE-клетки), а также другими признаками аутоиммунного процесса. ⇔ диссеминированная красная в.

Время

Активированное парциальное тромбопластиновое — в., необходимое для получения фибринового сгустка после добавления к плазме кальция и фосфолипидного реагента; используется для оценки внутренней свёртывающей системы.

Протромбиновое в. (ПВ) — в., необходимое для свёртывания после добавления тромбопластина и Ca^{2+} в достаточном количестве в кровь с нормальным содержанием фибриногена. При уменьшении содержания протромбина п.в. увеличивается. ⇔ *Квика* в.

Свёртывания в. — в., необходимое для свёртывания крови.

Тромбиновое в. — в., необходимое для образования фибринового сгустка после добавления тромбина к цитратной плазме; увеличенное т.в. наблюдается у больных, получающих гепарин.

Галактоземия — врождённое нарушение метаболизма в виде галактоземии и галактозурии, развития катаракты, гепатомегалии, отставания в умственном развитии. Характерны рвота, желтуха. Возможны нейросенсорная тугоухость, гипогонадотрофный гипогонадизм, гемолитическая анемия. Причины: врождённая недостаточность галактокиназы (230200, КФ 2.7.1.6), галактозоэпимеразы (*230350, КФ 5.1.3.2) или галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (*230400, КФ 2.7.7.10).

Гамартома (прогонобластома) — узловое опухолевидное образование, возникающее в результате нарушения эмбрионального развития. Состоит из тех же компонентов, что и орган, где г. находится, но отличается неправильным расположением и степенью дифференцировки.

Гаммапатия моноклональная, см. «Болезнь тяжёлых цепей Ig».

Ганглиозидоз — любая наследственная (р) болезнь, характеризующаяся патологическим накоплением (особенно в нервной системе) ганглиозидов.

Г.G_{M1}. (230500, недостаточность G_{M1}-β-галактозидазы [КФ 3.2.1.23], характеризуется накоплением моносиалоганглиозида G_{M1}). Заболевание клинически похоже на болезнь *Тэя—Сакса*, но имеет генерализованный характер; различают три типа генерализованного г. (г.G_{M1}).

· Тип 1 (детский, *230500). К нему также относят мукополисахаридоз IVB (253010, 230500, синдром *Моркио*). Клинически: карликовость, гипертрихоз, характерные черты лица, короткая шея, гепато- и спленомегалия, грыжи, умственная отсталость; вакуолизация эпителия почечных канальцев, диффузная ангиокератома, гипоплазия тел позвонков, кифоз, сколиоз. Смерть в раннем детстве.

- Тип II (ювенильный, #230600). Симптоматика проявляется со 2 года жизни, смерть к 10 годам.
- Тип III (взрослый, #230650).

Г.G_{M2} ранее именовали болезнью *Тэя–Сакса*. Г.G_{M2} — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое в классической инфантильной форме обычно приводит к смерти в возрасте 2–3 года; причина: недостаточность гексоаминидазы А и/или В, а также фактора активации гексоаминидаз. Частота заболевания намного выше среди евреев *Ашкенази* (восточноевропейские).

- Вариант 0 (268800, ρ) — болезнь *Сэндхоффа*. Клинически: слабость, атрофия мышц, реакция вздрагивания на звук, прогрессирующее психомоторное ухудшение, мозжечковая атаксия, дизартрия, фасцикуляции, пирамидная недостаточность, повышение рефлексов, ортостатическая гипотензия, макроцефалия, «кукольное» лицо, ранняя слепота, вишнёво-красное пятно на глазном дне, макроглоссия, кардиомегалия, высокий поясничный горб, хроническая диарея, эпизодическая боль в животе, гепатоспленомегалия, нарушенное потоотделение, недержание мочи.
- Вариант В (*272800, ρ) — болезнь *Тэя–Сакса* типа 1. Клинически: реакция на звук в виде вздрагиваний; мышечная гипотония, позже переходящая в гипертонус, апатия, психомоторная задержка, судорожные приступы, паралич, деменция, вишнёво-красное пятно на глазном дне, окружённое светло-серой областью; слепота, начало в раннем детстве, смерть до 5-летнего возраста.
- Вариант АВ (*272750, ρ) — болезнь *Тэя–Сакса* типа 2.
- Вариант А(М)В (230710, ρ) — болезнь *Тэя–Сакса* ювенильная. Начало в возрасте 2 года, смерть к 8 годам, задержка моторных функций, психического развития, атрофия мышц, спастичность, задержка речевого развития.

Г.G_{M3} (305650, Gm(3)-УДФ-N-ацетил-галактозаминилтрансферазы недостаточность, КФ 2.4.1.88).

Гаптен (от гр. *hapto*, прикрепляться) — неполный или частичный Аг, неспособный сам по себе индуцировать синтез АТ, но могущий взаимодействовать со специфическими АТ. Гг. обладают антигенностью (то есть взаимодействуют со специфическими АТ), но гг. не иммуногенны (то есть не способны запускать иммунные реакции). Гг. известны как неполные Аг. Как правило, гг. имеют небольшую молекулярную массу и не распознаются иммунокомпетентными клетками. Гг. могут быть простыми и сложными: простые гг. взаимодействуют с АТ в организме, но не способны реагировать с ними *in vitro*; сложные гг. взаимодействуют с АТ *in vivo* и *in vitro*. Гг. могут стать иммуногенными при связывании с высокомолекулярным носителем, обладающим собственной иммуногенностью. Например, хром и никель, связываясь с белками кожи, способны вызвать аллергический контактный дерматит, развивающийся при повторных соприкосновениях кожи с хромированными или никелированными предметами.

Гаптоглобин — гликопротеид сыворотки крови, взаимодействующий с Hb (например, при гемолизе) с образованием комплексного соединения, обладающего пероксидазной активностью и разрушаемого фагоцитирующими клетками с высвобождением молекулярного железа.

Гаргоилизм, (*фр.* gargouille, гаргулья — скульптурное изображение демонических созданий и химер, украшающее фасады средневековых готических построек [обычно соборов] и рыльца водосточных труб) — общее название мукополисахаридозов типа I и II. Причудливой формы лицо и другие симптомы синдрома *Хюрлер*.

Гастрин — полипептидный гормон, секретируемый G-клетками слизистой оболочки привратникового отдела желудка (G-клетки островков поджелудочной желе-

зы также секретируют г. в ранних возрастных группах). Г. стимулирует секрецию соляной кислоты в желудке. Рецептор г./холецистокинина обнаружен в ЦНС и слизистой оболочке желудка. Стимулятор секреции г. — освобождающий гормон (GRP). Большое количество г. вырабатывают опухоли островковых клеток поджелудочной железы (синдром *Золлингера—Эллисона*).

Гемангиома — доброкачественная опухоль, развивающаяся из кровеносных сосудов. ⇔ невус сосудистый.

Гемералопия — снижение чёткости зрения как при ярком, так и пониженном освещении вследствие дистрофических изменений палочек сетчатки, ответственных за сумеречное зрение. Причина: мутации генов, кодирующих синтез опсинов (описано около 40 мутаций). ⇔ никталопия ⇔ слепота куриная ⇔ слепота ночная. См. также «Пигменты зрительные».

Гемоглобин (Hb) — дыхательный белок эритроцитов, состоящий из гема (около 3,8%) и глобина (96,2%); транспортирует кислород (в виде оксигемоглобина — HbO_2) от лёгких к тканям, где кислород легко освобождается, и HbO_2 восстанавливается до Hb; имеется пять типов нормального г.: эмбриональные Hb (Hb Gower-1 [Гоуэр], Hb Gower-2), фетальный (HbF) и два типа дефинитивных Hb взрослого человека (HbA, HbA_2). Hb — тетрамер, состоящий из двух α-глобиновых цепей, содержащих 141 аминокислотный остаток (в клетках кровяных островков эмбриона экспрессируется также θ-1) и двух цепей глобинов другого типа (β, γ, δ, ε или ζ), состоящих из 146 аминокислотных остатков (Hb Gower-1 содержит по две ζ- и ε-цепи). В ходе внутриутробного развития происходит два переключения генов глобина: с эмбрионального на фетальный, что совпадает с переходом гемопоэза из желточного мешка в фетальную печень, и переключение фетального на дефинитивный глобин, что происходит к началу перинатального периода. Переключение с фетального на дефинитивный Hb начинается в III триместре беременности и заканчивается на 6-м месяце постнатальной жизни. Однако, следы HbF присутствуют и в эритроцитах у взрослых. Усиление эритропоэза у взрослых приводит в росту числа эритроцитов с увеличенным содержанием HbF.

HbA [*141800] — г., составляющий основную часть нормального Hb взрослого человека; белковая часть HbA содержит две пары различающихся по строению полипептидных цепей, которые обозначают как α-цепи и β-цепи.

HbA_2 [*141850] — г., входящий в небольшом количестве (до 2,5%) в состав нормального г. взрослого человека и в более значительном — при β-талассемии. Отличается от HbA строением одной пары полипептидных цепей (δ-цепи вместо β-цепей).

HbC [*141900-0038] — аномальный г. с заменой лизина на глутаминовую кислоту в 6-м положении β-цепи, что понижает функциональные возможности и пластичность эритроцитов. У гомозигот формируются серповидно-клеточные эритроциты.

HbF [*142200] — основной Hb эритроцитов плода, отличающийся от HbA строением одной пары полипептидных цепей, большим сродством к кислороду и большей стабильностью. После рождения содержание HbF резко уменьшается (<0,5% у детей и взрослых). Увеличение содержания HbF наблюдают при некоторых гемоглобинопатиях, гипопластических и витамин B_{12}-дефицитной анемиях, остром лейкозе ⇔ фетальный Hb.

HbH [*142309] — гомотетрамер, образующийся при ингибировании синтеза α-цепи. Транспорт кислорода не эффективен, развивается синдром, схожий с талассемией (у гетерозигот по двум генам α-талассемии).

HbM [*142300 и др.] Группа аномальных гг., у которых замещение одной аминокислоты способствует образованию MetHb (хотя активность метгемоглобинре-

дуктазы нормальна), гетерозиготы имеют врождённую метгемоглобинемию, гомозиготы — летали.

HbS [*141900] — аномальный Hb (мутация в 6-м положении β-цепи), у гетерозигот имеются серповидно-клеточные эритроциты (HbS от 20 до 45%, остальное — HbA, анемии нет), у гомозигот развивается серповидно-клеточная анемия (HbS — 75-100%, остальное — HbF или HbA_2). ⇔ серповидно-клеточный Hb.

***Барта* г.** [*142309, Bart — фамилия пациента, у которого впервые обнаружен] Гомотетрамер, встречающийся у раннего эмбриона и при α-талассемии, не эффективен как переносчик кислорода.

Карбоксигемоглобин (HbCO) — Hb, в котором кислород (O_2) замещён окисью углерода (CO); плохой переносчик кислорода.

Метгемоглобин (MetHb) — Hb, содержащий Fe гема в трёхвалентной форме; не переносит O_2; образуется в повышенном количестве при некоторых наследственных болезнях и отравлениях.

Гемоглобинопатии — общее наименование для заболеваний, вызываемых дефектами разных глобинов (например, серповидно-клеточная анемия, β-талассемия) в составе молекулы Hb (для примера см. «Гемоглобинопатия С» в сравнении с подстатьёй в статье «Гемоглобин»; другие гемоглобинопатии см. конкретные Hb в статье «Гемоглобин»). Гемоглобинопатии ранее называли гемоглобинозами.

Гемоглобинопатия С — наследственное заболевание, характеризующееся нарушением синтеза нормального Hb с образованием аномального глобина (HbC); наследуется по аутосомно-рецессивному типу; HbC содержит аномальный глобин — замена лизина на глутаминовую кислоту в 6-м положении β-цепи, что понижает кислородосвязывающую функцию Hb и нарушает пластичность эритроцитов; у гомозигот формируются серповидно-клеточные эритроциты; патогенез — гемолиз деформированных эритроцитов. Клиническая картина: гемолитические кризы, боли в животе, метеоризм, увеличение селезёнки, желтуха, лёгкая анемия, пойкилоцитоз, повышение содержания непрямого билирубина. Лечение: заместительная терапия (гемотрансфузии), железосодержащие препараты для коррекции анемии.

Гемоглобинурия — наличие в моче свободного Hb; обусловлено внутрисосудистым гемолизом с последующим выделением Hb почками.

Маршевая г. — доброкачественное расстройство, характеризующееся покраснением мочи, гемоглобинурией, миоглобинурией и болью в животе; протекает обычно остро; встречается после тяжёлых и длительных физических нагрузок; лечение не требуется.

Пароксизмальная ночная г. — хроническая болезнь с эпизодами гемолитической анемии и г. (преимущественно по ночам) в результате внутрисосудистого гемолиза. Характерна желтушность или «бронзовая» кожа, умеренная спленомегалия, иногда увеличение печени; макроцитоз, анизоцитоз. Болезнь развивается вследствие соматической мутации стволовых клеток, ведущей к дефекту мембраны эритроцитов. ⇔ *Маркиафавы—Микели* болезнь.

Гемодиализ — метод коррекции водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия и выведения различных вредных веществ из организма, основанный на диализе и ультрафильтрации крови аппаратом «искусственная почка». Применяют при лечении почечной недостаточности и некоторых острых отравлениях.

Хронический г. — г., проводимый повторно через определённые промежутки времени. Один из основных методов лечения хронической почечной недостаточности.

Гемопоэз (кроветворение) — процесс образования, дифференцировки и созревания форменных элементов крови из клеток-предшественниц в условиях специ-

фического микроокружения. Г. осуществляется в костном мозге плоских костей (череп, рёбра, грудина, позвонки, кости таза) и эпифизов трубчатых костей. Другими кроветворными органами являются селезёнка, тимус и лимфатические узлы.

Пренатальный г. В пренатальном периоде клетки крови образуются в нескольких развивающихся органах.

- Клетки кровяных островков желточного мешка до 12 нед внутриутробного развития образуют первые клетки крови — первичные эритробласты — крупные клетки, содержащие ядро и эмбриональные типы Hb.
- В течение второго месяца развития стволовые клетки крови заселяют печень, селезёнку и тимус. Образуются все виды клеток крови.
- Костный мозг у эмбриона закладывается к концу третьего месяца внутриутробного периода. К четвёртому месяцу в костном мозге появляются лимфоидные элементы и родоначальные клетки крови, а с пятого месяца возникает дифференцированное костномозговое кроветворение. Помимо этого, созревание лимфоцитов происходит и в других органах — печени, тимусе, селезёнке, лимфатических узлах. Последние в антенатальном периоде также являются органом эритроцитопоэза. К моменту рождения, после рождения и у взрослого кроветворение ограничивается костным мозгом и лимфоидной тканью. При недостаточности костного мозга восстанавливается экстрамедуллярный гемопоэз (гемопоэз в печени, селезёнке и лимфатических узлах).

Постнатальный г. Зрелые клетки периферической крови развиваются из предшественников, созревающих в костном мозге. Стволовая кроветворная клетка — CFU-blast — родоначальница всех форменных элементов крови. Потомки стволовой кроветворной клетки — полипотентные клетки-предшественницы лимфоцитопоэза (CFU-Ly) и миелопоэза (CFU-GEMM). В результате деления CFU-Ly и CFU-GEMM их потомки остаются полипотентными или дифференцируются в один из нескольких типов унипотентных стволовых клеток, также способных делиться, но дифференцирующихся только в одном направлении (образуя один клеточный тип). Они пролиферируют и в присутствии факторов роста дифференцируются в клетки-предшественницы.

Терминология. CFU-blast — стволовая кроветворная клетка; CFU-GEMM — полипотентная клетка-предшественница миелопоэза; CFU-Ly — полипотентная клетка-предшественница лимфоцитопоэза; CFU-GM — полипотентная клетка-предшественница гранулоцитов и моноцитов; CFU-G — полипотентная клетка-предшественница нейтрофилов и базофилов. Унипотентные предшественники: BFU-E и CFU-E — эритроцитов; CFU-Eo — эозинофилов; CFU-M — моноцитов; CFU-Meg — мегакариоцитов.

Эритропоэз. Из стволовой клетки эритропоэза (BFU-E) дифференцируется унипотентный предшественник эритроцитов CFU-E. Последний даёт начало проэритробласту. Дальнейшая дифференцировка приводит к увеличению содержания Hb и потере ядра. При этом из проэритробласта последовательно дифференцируются базофильный, полихроматофильный, оксифильный эритробласт (нормобласт), ретикулоцит, эритроцит.

Гранулоцитопоэз. В ходе дифференцировки предшественников гранулоцитов выделяют: миелобласт, промиелоцит, миелоцит, метамиелоцит, палочкоядерный и сегментоядерный гранулоцит. По мере дифференцировки в цитоплазме появляются гранулы, уплотняется ядро и изменяется его форма (от округлой к сегментированной).

Моноцитопоэз. Моноциты и гранулоциты имеют общую клетку-предшественницу — колониеобразующую единицу гранулоцитов и моноцитов (CFU-GM), образующуюся из полипотентной клетки-предшественницы миелопоэза (CFU-

GEMM). В развитии моноцитов выделяют две стадии — монобласт и промоноцит.

Тромбоцитопоэз. Из мегакариобластов развиваются самые крупные (30—100 мкм) клетки костного мозга — мегакариоциты. При дифференцировке мегакариоцит увеличивается в размерах, его ядро становится дольчатым. Образуется развитая система демаркационных мембран, по которым происходит отделение («отшнуровка») тромбоцитов.

Лимфопоэз. Из стволовой кроветворной клетки (CFU-blast) происходит полипотентная клетка-предшественница лимфопоэза (CFU-Ly), которая впоследствии даёт начало клеткам-предшественницам В-лимфопоэза, Т-лимфопоэза, и (частично) предшественницам NK-клеток. Дальнейшая дифференцировка включает в себя уровни про-B(T)-клеток, пре-B(T)-клеток, незрелых B(T)-клеток, зрелых наивных B(T)-клеток и (после контакта с Ag) — зрелых B(T)-клеток окончательных стадий дифференцировки.

Факторы гемопоэза. Образование клеточных элементов крови активируется и регулируется факторами гемопоэза: гемопоэтическими факторами роста, факторами транскрипции, фолиевой кислотой и витамином B_{12}.

Гемопоэтические факторы роста — фактор стволовых клеток (SCF), колониестимулирующие факторы (CSF), интерлейкины, эритропоэтин, тромбопоэтин.

Факторы транскрипции — белки, связывающиеся с ДНК и регулирующие экспрессию генов кроветворных клеток.

Фолиевая кислота и витамин B_{12} необходимы для синтеза ДНК. Фолаты и витамин B_{12} поступают с пищей и всасываются в тонкой кишке. Для всасывания витамина B_{12} в кишечнике необходим внутренний фактор *Касла*, синтезируемый париетальными клетками желудка. Фактор связывает витамин B_{12} и защищает его от разрушения ферментами. Комплекс внутреннего фактора с витамином B_{12} в присутствии ионов кальция взаимодействует с рецепторами эпителиальной клетки дистального отдела подвздошной кишки. При этом витамин B_{12} поступает в клетку, а внутренний фактор высвобождается. Отсутствие внутреннего фактора *Касла* приводит к развитию анемии.

Гемосидерин — тёмно-жёлтый железосодержащий пигмент, образующийся внутриклеточно при распаде Hb или интенсивном всасывании железа в кишечнике.

Гемосорбция — метод выведения токсинов из организма путём экстракорпоральной перфузии крови через гранулированные или пластинчатые сорбенты.

Гемоторакс — скопление крови в плевральной полости

Гемофилия — геморрагическое заболевание, вызванное наследуемым дефектом плазменных факторов свёртывания. Различают г. A (недостаточность фактора свёртывания VIII, классическая г.), г. B (недостаточность фактора IX, болезнь *Кристмаса*), г. сосудистую (см. «Болезнь *фон Виллебранда*»). Дебют г. наблюдают в раннем детском возрасте.

Генетические аспекты: · г. A (306700, Xq28, дефекты генов *F8C*); · г. A с сосудистыми аномалиями (306800, ♂) сочетается с ломкостью капилляров; · аутосомная г. A (134500, ♂), вариант болезни *фон Виллебранда* с нормальным временем кровотечения; · г. B (болезнь *Кристмаса*, 306900, Xq27.1-q27.2, дефекты генов *F9*, *HEMB*).

Частота. · г. A — 10:100 000 мужчин. · г. B — 2:100 000 мужчин. · Рождение больных девочек теоретически возможно при браке мужчины, больного г., с женщиной-носительницей патологического гена.

Тяжесть заболевания зависит от активности факторов свёртывания в крови. · Активность менее 2% — тяжёлая форма г. · Активность 2-5% — среднетяжёлое

течение. · Активность 6-25% — лёгкая степень г. · Активность более 25% клинически редко себя проявляет; возможны кровотечения при обширных травмах и операциях.

Проявления. · Характерны спонтанные или посттравматические кровотечения (наружные или внутренние, например почечные). † У грудных детей кровотечение возникает при обрезании, прорезывании зубов. † Когда ребёнок начинает ходить, возможны кровоизлияния в мягкие ткани (подкожные гематомы), крупные суставы. † Длительность кровотечений зависит от тяжести заболевания. · Смешанный тип кровоточивости (образование гематом и кровотечения из слизистых оболочек). † Рецидивы гемартроза приводят к образованию хронических артритов, сопровождающихся контрактурами и приводящих к анкилозам.

Лабораторные исследования. · Содержание факторов (VIII или IX) свёртываемости крови ниже 50%. · ЧТВ повышено при нормальных количестве тромбоцитов и ПВ · Время кровотечения удлинено — более 10 мин · Нормализация ЧТВ при добавлении к сыворотке больного нормальной плазмы.

Лечение

Тактика ведения. · Женщин-носительниц патологического гена до беременности следует предупредить о возможном рождении мальчика, больного г. · При рождении мальчика в семье с отягощённой наследственностью по г. со стороны матери — исследование гемостаза в первом полугодии жизни. · При установлении диагноза г. больному ребёнку проводят вакцинацию против сывороточного гепатита. · Все ЛС, в том числе профилактические прививки, принимают внутрь или вводят в/в. · Хирургические вмешательства проводят по строгим показаниям на фоне заместительной терапии (свежезамороженная плазма, криопреципитат, препараты факторов). · Экстракцию зуба проводят в условиях стационара. · Противопоказано применение ацетилсалициловой кислоты. · Родителям больного ребёнка необходимо всегда иметь в запасе препарат дефицитного фактора. · Исключить занятия физкультурой. · Динамическое наблюдение гематолога. · Детям, больным г., необходимо всегда иметь при себе *паспорт гемофилика*, где указан тип г., группа и Rh-принадлежность крови больного и меры первой неотложной помощи.

Лечение при кровотечениях. · Режим постельный. · Лекарственная терапия: † препараты факторов (VIII или IX) в/в; расчёт необходимой дозы — 1 ЕД фактора (количество фактора VIII в 1 мл плазмы) повышает его содержание в плазме пациента на 2% на кг массы тела. Период полувыведения фактора VIII — 8–12 ч, поэтому введение фактора следует проводить 2–3 р/сут. † Свежезамороженная плазма в/в из расчёта 10 мл/кг каждые 6 ч до остановки кровотечения. † Криопреципитат в/в при г. А. † Ангиопротекторы, гемостатики — дицинон (этамзилат), кислота аминокапроновая внутрь или в/в. † Глюкокортикоиды (преднизолон) при гемартрозах, почечных кровотечениях. † При кровотечениях из слизистых оболочек — гемостатическая губка (местно).

Осложнения терапии. · Инфицирование вирусом гепатита и ВИЧ при применении компонентов крови. · Формирование ингибиторной формы г. — образование в крови больного ингибиторов к переливаемым факторам — делает заместительную терапию неэффективной.

Профилактика. Генетическое консультирование.

Примечания. · Рекомбинантный фактор VIII — дорогой препарат, биологически активный и высокоэффективный. При введении препарата риск инфицирования вирусами гепатита и иммунодефицита человека отсутствует. · Проведён (Gill P et al: Identification of the remains of the Romanov family by DNA analysis.

Nature Genet. **6**: 130-135, 1994) анализ ДНК (половые маркёры, тандемные повторы, митохондриальная ДНК) останков 9 человек, найденных под Екатеринбургом в июле 1991 г. и предположительно идентифицированных как принадлежащих Николаю II, Царице, принцессам, врачу царской фамилии и слугам. Установлено, что ДНК первых пяти останков относится к одной семье и что *состав митохондриальной ДНК практически идентичен у останков женского пола* (принадлежащих одной семье) *и у живых родственников семьи по женской линии.* Останки одной из принцесс и царевича Алексея не обнаружены.

Гемофтиз — кровохарканье.

Гемохроматоз — наследственная болезнь, характеризующаяся нарушением обмена железосодержащих пигментов, повышенным всасыванием в кишечнике железа и накоплением его в тканях и органах; проявляется признаками цирроза печени, СД, пигментацией кожи; выделены доминантно и рецессивно наследуемые формы г.

Гепарин (гепаринсульфат) — естественный антикоагулянт, содержится в многих тканях (особенно в печени, лёгких) и тучных клетках; гетерополисахарид (M_r от 16 до 17 кД) с повторяющимися остатками сульфатированных *d*-глюкуроновой кислоты и *d*-глюкозамина [4-*O*-(α-*D*-глюкуронидо)-*D*-глюкозамин-*N*-сульфаты]; в сочетании с кофактором белка сыворотки крови действует как антитромбин и антипротромбин, предупреждая агглютинацию тромбоцитов и, тем самым, образование тромбов; усиливает активность *осветляющих факторов* (липопротеин липазы — ЛПЛазы), подавляет сокращение мышечных клеток (блокатор рецепторов инозитол-1,4,5-трифосфата), ингибирует РНКазы, казеинкиназу. Г. синтезируется и запасается в секреторных гранулах тучных клеток в комплексе с гистамином и различными протеазами.

Гепатит

Г.А (болезнь *Боткина*) — инфекционное заболевание с фекально-оральным путём передачи, характеризующееся поражением печени с развитием симптомокомплекса острого г. Заболевание известно с глубокой древности, его описание содержат труды Гиппократа. Вирус г.А (ВГА) включён в род *Hepatovirus* семейства *Picornaviridae*, представлен «голыми» сферическими вирионами 25–27 нм в диаметре. Геном образует несегментированная молекула +РНК.

Эпидемиология. *Резервуар возбудителя — больной человек.* Больной выделяет возбудитель в течение 2–3 нед до начала и в течение первых 3–5 сут желтушного периода. *Передача возбудителя происходит фекально-оральным путём* (через воду, пищевые продукты, грязные руки, различные предметы). ВГА устойчив в окружающей среде, при 21 °С сохраняется несколько недель; полностью инактивируется при температуре 85 °С. ВГА хорошо переносит низкие температуры, устойчив к хлору, благодаря чему сохраняется в очищенной питьевой воде. Фекальное загрязнение источников водопользования может вызвать формирование эпидемических вспышек. Пик заболеваемости приходится на холодный сезон (поздняя осень или зима). После перенесённого заболевания формируется стойкая невосприимчивость к повторным заражениям.

Антигенная структура. Возбудитель представлен одним антигенным типом и содержит главный Аг (**HA-Аг**), по которому его идентифицируют.

Патогенез поражений. Попадая в организм человека с водой или пищей, ВГА размножается в эпителии слизистой оболочки тонкой кишки и регионарных лимфоидных тканях. Затем наступает фаза кратковременной вирусемии. *Максимальная концентрация вируса в крови возникает в конце инкубационного периода и в преджелтушном периоде. В это время возбудитель выделяется с*

фекалиями. Основная мишень цитопатогенного действия — гепатоциты. Репродукция вируса в их цитоплазме приводит к гибели клеток. Цитопатический эффект усиливают иммунные механизмы, в частности NK-клетки, активированные ИФН, синтез которого индуцирует вирус.

Маркёры репликации вируса — АТ (IgM и IgG) к Аг ВГА и вирусная РНК.

Лечение и профилактика. Средства специфической противовирусной химиотерапии отсутствуют, лечение симптоматическое. Разработанный сывороточный иммуноглобулин предупреждает развитие заболевания в течение 3 мес и значительно смягчает течение заболевания. Его применяют для пассивной иммунизации лиц, направляющихся в эндемичные районы. Для активной иммунопрофилактики ВГА используют убитые и рекомбинантные вакцины. Общие профилактические мероприятия направлены на улучшение санитарной обстановки, включают соблюдение карантинных мероприятий, улучшение условий водоснабжения и повышение гигиенической культуры населения.

Г.В — инфекционное заболевание с кровяно–контактным механизмом передачи, характеризующееся поражением печени с развитием симптомокомплекса острого и хронического гепатита. Вирус гепатита В (ВГВ) включён в состав рода *Orthohepadnavirus* семейства *Hepadnaviridae*. Вирионы ВГВ сферической формы 42 нм в диаметре имеют суперкапсид. Геном образует неполная (одна нить короче) двухнитевая кольцевая молекула ДНК. С короткой «плюс»-нитью ДНК связан праймерный белок. В состав сердцевины также входит ДНК-зависимая ДНК-полимераза. Для эффективной репликации необходим синтез ДНК-полимеразы, так как вирусная ДНК образуется на матрице РНК; в динамике процесса вирусная ДНК интегрирует в ДНК клетки. В крови больных г.В циркулируют частицы трёх морфологических типов. Лишь 7% частиц представлены комплексными двухслойными сферическими образования с полной структурой — частицы *Дейна*, проявляющие выраженную инфекционность. Их оболочку на 70% поверхности образуют белки.

Эпидемиология. *Резервуар возбудителя — инфицированный человек. Механизм передачи инфекции — кровяно-контактный. Основные пути передачи ВГВ — инъекционный, гемотрансфузионный и половой.* Также показана возможность вертикальной передачи ВГВ от матери к плоду. 7–10% инфицированных становятся хроническими носителями; их число достигает 300 млн. Ежегодно заболевает не менее 50 млн человек. В РФ отмечают 10–15% рост заболеваемости гепатитом. Основные группы риска — медицинские работники; лица, получающие гемотрансфузии или препараты крови; наркоманы, вводящие наркотики внутривенно; больные гемофилией; лица, находящиеся на гемодиализе; дети матерей-носительниц HB_sAg; половые партнёры носителей вируса.

Антигенная структура. Основные Аг частиц *Дейна* — поверхностный HB_sAg и сердцевинный HB_cAg. АТ к HB_sAg и HB_cAg появляются в течение заболевания. Наличие АТ к HB_sAg прямо связано с невосприимчивостью к инфекции (постинфекционный или поствакцинальный иммунитет).

HB_sAg. Первый идентифицированный Аг ВГВ; впервые выделен из крови австралийского аборигена, поэтому этот Аг также называют австралийским. HB_sAg появляется в крови через 1,5 мес после инфицирования; постоянно циркулирует в сыворотке инфицированных лиц, а его очищенные агрегаты входят в состав вакцины против ВГВ.

HB_cAg. Сердцевинный HB_cAg представлен единственным антигенным типом; его обнаруживают только в сердцевине частиц Дейна. Аг маркирует репликацию вируса в гепатоцитах.

HB_eAg. Не входит в состав частиц Дейна, но связан с ними, так как появляется в сыворотке в инкубационном периоде, сразу после появления HB_sAg. *HB_eAg можно расценивать как наиболее чувствительный диагностический показатель активной инфекции. Обнаружение HB_eAg у пациентов с хроническим гепатитом указывает на активацию процесса, что представляет высокую эпидемическую опасность.*

$HB_xAг$ — наименее изученный Аг. Предположительно опосредует злокачественную трансформацию клеток печени.

Патогенез поражений. ВГВ гематогенно заносится в печень и размножается в гепатоцитах. Во второй половине инкубационного периода (40—180 сут) вирус выделяют из крови, спермы, мочи, фекалий и секрета носоглотки. В патогенезе поражений важную роль играют аутоиммунные гуморальные и клеточные реакции, что подтверждает связь между началом клинических проявлений и появлением специфических АТ. Патологический процесс начинается после распознавания вирусиндуцированных Аг на мембранах гепатоцитов иммунокомпетентными клетками. Осложнения хронической формы обусловлены хроническим воспалением и некротическими процессами в паренхиме печени; основные осложнения — цирроз и первичная карцинома печени.

Цирроз обычно отмечают у страдающих острых хроническим гепатитом; ежегодно регистрируют более 10 000 летальных исходов, обусловленных ВГВ.

Карцинома печени. Показана чёткая связь между злокачественной трансформацией гепатоцитов и перенесённой ВГВ-инфекцией. В развитии опухолевого процесса принимают участие кофакторы, многие из которых остаются неизвестными.

Маркёры репликации ВГВ — HB_eAg, АТ (IgM) к HB_cAg, ДНК вируса и вирусная ДНК-полимераза.

Лечение. Средства специфической терапии отсутствуют, лечение в основном симптоматическое. Определённые перспективы имеет применение ингибиторов ДНК-полимеразы (например, ламивудина), α—ИФН и его индукторов. Несмотря на то что на терапию ИФН реагируют менее 50% пациентов, показаны достоверное исчезновение всех маркёров инфекции (ДНК ВГВ, HB_sAg и HB_eAg) и увеличение титров АТ к HB_sAg.

Иммунопрофилактика. *Пассивная иммунизация специфическим иммуноглобулином (HBIg) показана лицам, контактировавшим с инфицированным материалом и носителями HB_sAg* (включая половых партнёров и детей, родившихся от HB_sAg-положительных матерей). Для активной иммунизации разработаны два типа вакцин. Первые готовят из плазмы пациентов, содержащей Аг ВГВ в количествах, достаточных для создания вакцинных препаратов. Главное условие — полная инактивация ВГВ. Вторую группу составляют рекомбинантные вакцины (например, Recombivax B, Engerix B), полученные методом генной инженерии. Массовая иммунизация — важнейший компонент борьбы с инфекцией. Взрослые получают 2 дозы в течение месяца и бустерную иммунизацию через 6 мес. Дети получают первую дозу сразу после рождения, следующие — через 1—2 мес и к концу первого года жизни. *Если мать HB_sAg-положительна, то ребёнку вводят специфический иммуноглобулин одномоментно с первой вакцинацией.*

Г.С обычно протекает хронически и характеризуется преимущественным развитием хронических форм г. с исходом в цирроз и первичную карциному печени. Вирус гепатита С (ВГС) включён в состав рода семейства *Flaviviridae*. Вирионы сферической формы, средний диаметр — 35—50 нм. Геном образует однонite-

вая +РНК. *Резервуар возбудителя — инфицированный человек. Основной путь передачи вируса — парентеральный.* Основное отличие от эпидемиологии ВГВ — более низкая способность ВГС к передаче от беременной к плоду и при половых контактах. Больной выделяет вирус за несколько недель до появления клинических признаков и в течение 10 нед после начала проявлений. Заболевание чаще регистрируют в США (до 90% всех трансфузионных гепатитов) и Африке (до 25%). Для клинической симптоматики ВГС характерны изменение консистенции и размеров печени. При активном процессе печень обычно увеличена и болезненна при пальпации, её консистенция умеренно плотная. Другие проявления включают спленомегалию, диспептический и астенический синдромы, желтуху, артралгии и миалгии, кардиты, васкулиты, лёгочные поражения, анемии и др. Осложнения хронического процесса — цирроз и первичная карцинома печени.

Маркёры репликации вируса — АТ (IgM) к Аг ВГС и вирусная РНК.

Лечение и профилактика. Средства этиотропной терапии отсутствуют; при хронических инфекциях можно использовать α–ИФН. На фоне терапии ИФН у 40–70% больных отмечают стихание воспалительного процесса (на что указывает снижение содержания концентрации аминотрансфераз в сыворотке), однако по окончании курса у 40–50% пациентов наблюдают рецидив воспаления. Средства специфической иммунопрофилактики не разработаны.

Г.D. Возбудитель дельта–г. — дефектный РНК-содержащий вирус рода *Deltavirus* семейства *Togaviridae*. Его выделяют только от пациентов, инфицированных вирусом г.В. Дефектность возбудителя проявляется в полной зависимости от его передачи, репродукции и наличия вируса г.В. Соответственно, *моноинфекция вирусом г.В* (ВГD) *абсолютно невозможна*. Вирионы ВГD имеют сферическую форму, 35–37 нм в диаметре. Геном вируса образует однонитевая кольцевая молекула РНК. Её последовательности не имеют гомологии с ДНК возбудителя гепатита В, но суперкапсид ВГD включает значительное количество HB_sAg ВГВ. *Резервуар возбудителя — инфицированный человек*; *вирус передаётся парентеральным путём*. Возможна вертикальная передача ВГD от матери к плоду.

Патогенез. Инфицирование HB_sAg-положительных лиц сопровождается активным размножением ВГD в печени и развитием хронического г. — прогрессирующего или фульминантного. Клинически проявляется только у лиц, инфицированных вирусом г.В. Может протекать в двух вариантах:

Коинфекция — одновременное заражение вирусами гепатитов В и D.

Суперинфекция — заражение вирусом гепатита D человека, инфицированного вирусом гепатита В.

Маркёры репликации вируса — АТ (IgM) к Аг ВГD и вирусная РНК.

Лечение и профилактика. Средства специфической химиотерапии и иммунопрофилактики отсутствуют. *Поскольку репродукция вируса гепатита D невозможна в отсутствии возбудителя гепатита В, то основные профилактические мероприятия должны быть направлены на предупреждение развития гепатита В.*

Г.Е — острое инфекционное поражение печени, проявляющееся симптомами интоксикации и, реже, желтухой. ВГЕ включён в род *Calicivirus* семейства *Caliciviridae*. Вирионы сферической формы 27–38 нм в диаметре. Геном образован несегментированной молекулой +РНК. *Резервуар возбудителя — человек*. Эпидемиология заболевания во многом аналогична гепатиту А; возбудитель вызывает эндемичные вспышки. Инкубационный период не превышает 2–6 нед. Заболевание проявляется общим недомоганием; желтуху наблюдают сравнительно редко. Инфицирование беременных, особенно в III триместре, может закончиться фатально (смертность может достигать 20%). Хронизации процес-

са не наблюдают. Выздоровление сопровождается формированием стойкой невосприимчивости к повторным заражениям.

Маркёры репликации вируса — АТ (IgM) к Аг ВГЕ и вирусная РНК.

Лечение. Средства этиотропной терапии и специфической профилактики отсутствуют; проводят симптоматическое лечение.

Г.F признают не все исследователи.

Г.G — острый или хронический г. (возбудитель условно относят к семейству *Flaviviridae*; геном вируса г.G (ВГG) образован несегментированной молекулой +РНК; предположительно, вирус гепатита G является дефектным вирусом, и для его репродукции необходимо присутствие вируса гепатита С) в большинстве случаев протекает как микст-инфекция с вирусом гепатита С. *Резервуар возбудителя — больные острым или хроническим гепатитом G и носители ВГG.* Частота регистрации заболевания сравнительно невелика. В РФ частота выявления РНК ВГG колеблется от 2% в Москве до 8% в Якутии. В то же время в сыворотке крови доноров частота выявления РНК ВГG составила 1,4%. Чаще маркёры инфицирования ВГG выявляют у лиц, получающих множественные переливания цельной крови или её препараты, а также среди пациентов с трансплантатами. Особую группу риска составляют наркоманы (среди лиц, вводящих наркотики внутривенно, частота выявления РНК ВГG достигает 33–35%). Нарушения иммунного статуса способствует развитию длительного носительства вируса. Доказана возможность вертикального пути передачи ВГG от инфицированной матери к плоду. Гепатит G в большинстве случаев протекает как микст-инфекция с ВГС, существенно не влияя на характер развития основного процесса.

Маркёры репликации вируса — АТ (IgM) к Аг ВГG и вирусная РНК.

в.г. TTV (от англ. *transfusion transmitted virus*, трансфузионно передающийся вирус, предположительно парвовирус; полная характеристика вируса TTV, открытого лишь в 1997 г., отсутствует).

Безжелтушный вирусный г. — относительно умеренный г. не сопровождающийся желтухой.

Персистирующий хронический г. — доброкачественный хронический г.; возникает при вирусном г. А и В или как осложнение болезней кишечника.

Сывороточный г. — см. «Гепатит вирусный В».

Герпес — высыпание группы глубокосидящих пузырьков на эритематозном фоне.

Опоясывающий г. — самоизлечивающаяся инфекция, проявляющаяся высыпанием групп пузырьков на одной стороне тела по ходу нерва; часто сопровождается сильными болями. Происходит вследствие воспаления ганглия и дорсальных нервных корешков в результате активации латентного вируса.

Простой г. — различные инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типа. Инфекция 1-го типа проявляется высыпанием одной или более групп пузырьков по краю красной каймы губ, на щеках и на крыльях носа; 2-го типа — аналогичными поражениями на гениталиях. Оба типа обычно рецидивируют и возникают вновь при любых фебрильных заболеваниях или определённых физиологических состояниях. ⇔ лихорадка волдырная ⇔ простудная болячка.

Гермафродитизм (*из греческой мифологии — Hermaphroditos*, сын бога Гермеса [*Hermes*] и богини Афродиты [*Aphrodite*]; во время купания слился своим телом с нимфой). Наличие у индивидуума и мужской, и женской половых желёз (истинный г.) ⇔ андрогиния ⇔ двуполость. † Термин также (и с генетической точки зрения — нестрого) употребляют в значении: наличие у индивидуума признаков обоих полов (включая поведенческие) ⇔ амбисексуальность ⇔ бисексуализм ⇔

бисексуальность ⇔ интерсексуализм ⇔ интерсексуальность. См. «Нарушения половой дифференцировки».

Гестоз — симптомокомплекс, возникающий при патологическом течении беременности; включает триаду симптомов: стойкое повышение АД, протеинурию, возникновение отёков. Г. — третья по частоте причина материнской смертности.

Факторы риска. · Эссенциальная артериальная гипертензия. · Заболевания почек. · Нейроциркуляторная дистония. · Сахарный диабет. · Первые роды в юном и зрелом возрасте (юные и возрастные первородящие). · Ожирение. · Гестоз во время предыдущей беременности. · Ревматизм.

Классификация. · Доклиническая стадия гестоза — прегестоз. · Водянка беременных — I, II, III степени · ОПГ-гестоз (отёки, протеинурия, артериальная гипертензия — триада *Цангенмейстера*): лёгкой, средней и тяжёлой степеней. · Преэклампсия. · Эклампсия. Примечание. Все симптомы можно связывать с беременностью после 20 нед беременности, во время родов и в течение 48 ч после родов.

Гиалуронидаза антистрептококковая — фермент, выделяемый стрептококками, разлагающий гиалуроновую кислоту, входящую в состав межклеточного вещества, что повышает проницаемость различных тканей.

Гибридизация (ренатурация) — взаимодействие комплементарных цепей ДНК (или ДНК и РНК), приводящее к образованию двухцепочечной молекулы.

***in situ* г.** — г. между денатурированной ДНК и меченной радиоактивными изотопами или иммунофлюоресцентными соединениями одноцепочечной РНК или ДНК.

Гидраденит — гнойное воспаление апокринных потовых желёз, вызываемое стафилококками. Обычно локализуется в подмышечных ямках.

Гинекомастия — доброкачественное увеличение молочных желёз у мужчин, обычно двустороннее (может быть асимметричным); иногда сопровождается лактацией. **Классификация**. · Истинная. Возникает при некоторых эндокринных нарушениях и сопровождается гиперплазией стромы, выводных протоков и появлением секреторных отделов. Пальпаторно железа плотная, иногда болезненная. · Ложная. Увеличение размеров молочных желёз, обусловленное ожирением; не происходит увеличения количества железистой ткани. · Лекарственно-обусловленная · Физиологическая: пубертатная (развивается примерно у половины мальчиков во время полового созревания; исчезает самостоятельно) и у новорождённых (при избытке материнских эстрогенов) · Старческая (после 65 лет).

Гиперандрогения (гр. *hyper*, сверх, *andros*, мужчина, *genos*, происхождение) — состояние, характеризующееся повышенной продукцией и/или эффектами действия андрогенов.

Гиперваготония — повышенный тонус блуждающего нерва. Характерны ночные приступы удушья и кашля, повышенная потливость, гипергидроз ладоней, синусовая брадикардия, аритмии, артериальная гипотония, частое сочетание бронхиальной астмы с язвенной болезнью.

Гипервитаминоз

А г. возникает при передозировке витамина А (в.А) или при употреблении в пищу печени белого медведя, кита или тюленя. Концентрация в.А в плазме крови при г. составляет более 100 мг% (до 2000 мг%).

Острое отравление у детей возникает при приёме более 300 000 МЕ (100 мг) и проявляется симптомами увеличения внутричерепного давления — головной болью, сонливостью, тошнотой, рвотой, светобоязнью, судорогами. Те же симптомы наблюдают у взрослых (приём нескольких миллионов МЕ [печень белого медведя]). В дальнейшем развивается каротиноз.

Хроническое отравление подростков и взрослых развивается при приёме в течение нескольких месяцев свыше 100 000 МЕ/сут, у детей младшего возраста — в течение нескольких недель от 20 000 до 60 000 МЕ/сут. Избыточное потребление в.А (20 000–40 000 МЕ/сут) в течение ряда лет (например, с говяжьей печенью) приводит к холестатическому поражению печени. Симптомы хронического отравления: увеличение печени и селезёнки, сухость кожи, гиперпигментация, выпадение волос (в первую очередь ресниц), ломкость ногтей, боли в костях и суставах, иногда избыточное разрастание костной ткани. Доказана тератогенность одного из метаболитов в.А (после передозировки рекомендована контрацепция в течение одного менструального цикла или более, до нормализации концентрации в.А в плазме).

Лечение. Ограничение продуктов, богатых в.А (печень морских животных и рыб, сливочное масло, сливки, сыр, яичный желток), β-каротином (морковь, сладкий перец, зелёный лук, щавель, шпинат, петрушка, салат, абрикосы, плоды шиповника, облепихи).

D г. — поступление чрезмерно большого количества витамина D (в.D), чаще всего обусловленное проведением профилактики рахита.

Причины. · У детей первого года жизни — поступление более 40 000 МЕ/сут в течение 1–4 мес. · У взрослых г. развивается при поступлении более 100 000 МЕ/сут в течение нескольких месяцев. Часто передозировка возникает при лечении гипопаратиреоза.

Патогенез. · При г. активная форма в.D стимулирует остеокласты, усиливает всасывания кальция в кишечнике, стимулирует реабсорбцию, что вызывает гиперкальциемию, а также остеопороз. · Избыток 1,25-дигидроксихолекальциферола приводит к повреждению мембран клеток и органелл. При разрушении лизосом высвобождаются и поступают в цитоплазму их ферменты. В первую очередь изменения возникают в почках и печени. · Гиперкальциемия ведёт к кальцинозу крупных сосудов и клапанов сердца.

Проявления. · Дети первого года жизни — частые срыгивания, рвота, снижение аппетита, недостаточная прибавка или уменьшение массы тела, потливость. · Дети старшего возраста — головные боли, слабость, боль в суставах, повышение АД, реже — аритмии, судороги. · Характерно нарушение функции почек — снижение удельного веса мочи, появление в ней белка, цилиндров. Возможно развитие азотемии. · Передозировка в.D приводит к повышению частоты самопроизвольных абортов. Развивается гиперкальциемия плода, проявляющаяся задержкой внутриутробного развития в виде гипотрофии или дисплазий. Для гиперкальциемии плода специфичны стеноз аортального клапана, фиброэластоз, дисплазия зубных зачатков.

Лабораторные исследования. · Повышение содержания кальция в сыворотке крови до 12–16 мг%, увеличение содержания фосфора. · Повышение содержания фосфора и кальция в моче. Наиболее достоверный признак — гиперкальциурия более 2 мкг/кг. · Содержание в плазме крови 25-гидроксихолекальциферола и 1,25-дигироксихолекальцеферола обычно нормально.

Лечение. · Необходима госпитализация. · Отмена в.D. · Диета: ограничение продуктов, богатых в.D (сливочное масло, куриные яйца, икра, печень рыб и морских животных); ограничение поступления кальция с продуктами (молоко и молочные продукты). · Витамины А, Е. · При тяжёлой гиперкальциемии: † глюкокортикоиды, † препараты кальцитонина (5–10 МЕ/кг/сут в/в) под контролем концентрации кальция в крови и моче. † этидроновая кислота (ксидифон) взрослым 20 мг/кг/сут внутрь в течение 30 сут (противопока-

зан при нарушении функций почек, беременности), † форсированный диурез на фоне массивной инфузионной терапии.

Осложнения. · Дисметаболический пиелонефрит. · Нефролитиаз. · Нефрокальциноз. · Ангиокальциноз.

Профилактика — частое определение содержания кальция в плазме крови у всех пациентов, получающих большие дозы в.D.

Гипердиагностика — ошибочное медицинское заключение о наличии у обследуемого болезни или её осложнений, которые на самом деле либо отсутствуют, либо выражены слабее, чем это указано в заключении.

Гиперергический — проявляющийся чрезмерной реакцией на раздражитель, например — развитием анафилактического шока на повторное попадание в кровь Аг.

Гиперкалиемия — концентрация калия в сыворотке крови более 5,5 мэкв/л. Псевдогиперкалиемия может быть обусловлена высвобождением калия из разрушенных клеток крови после её забора для анализа (определение концентрации калия в плазме, а также выявление изменения окраски сыворотки исключает этот артефакт).

Этиология. · Внепочечные причины. † Экзогенный избыток калия. † Дефицит инсулина. † Синдром гемолиза клеток. † Гиперосмолярность. † Ацидоз. † Применение некоторых ЛС (например, β-адреноблокаторы, препараты наперстянки, аргинина гидрохлорид). · Почечные причины. † Тяжёлая почечная недостаточность. † Гипоальдостеронизм. † Применение нефротоксических ЛС. **Генетические аспекты**. · Гиперкалиемический периодический паралич (*170500, мутация генов *SCN4A*, *HYP*, 17q23.1–q25.3, ℜ). · Наследуемая г. в сочетании с артериальной гипертензией, гиперхлоремическим ацидозом и гипоренинемией (псевдогипоальдостеронизм II типа, *145260, ℜ).

Проявления. · Сердечные нарушения. Аритмии наблюдают при любом повышении содержания калия выше нормы, но, как правило, отмечают только при концентрации калия в сыворотке более 6 мэкв/л. Изменения на ЭКГ (удлинение интервала P–R, заострённый зубец T, удлинение интервала QRS, желудочковые тахикардии, фибрилляция желудочков и асистолия). · Нервно-мышечные нарушения. Изменяя МП, тяжёлая г. может нарушать функцию мышц или нервно-мышечную передачу, приводя к выраженной слабости или параличу.

Диагностика. · Исследование содержания калия в сыворотке крови и в моче. · Исследование содержания альдостерона и ренина в сыворотке крови.

Лечение

Тактика ведения. · При незначительной г. достаточно ограничения приёма калия с пищей и пищевыми добавками или отмены ЛС, повышающих содержание калия (например, калийсберегающих диуретиков, β-адреноблокаторов, НПВС, ингибиторов АПФ). · При концентрации калия сыворотки >6 мэкв/л или при сердечных нарушениях необходима неотложная терапия. При острой и хронической почечной недостаточности (особенно при усиленном катаболизме или при травмах) лечение следует начать при концентрации калия сыворотки >5 мэкв/л.

Неотложная терапия

· Кальция глюконат — 10% раствор 10–20 мл в/в в течение 15–30 мин улучшает показатели ЭКГ, но не влияет на концентрацию калия в сыворотке. При выраженных изменениях ЭКГ 5–10 мл препарата вводят в/в в течение 2 мин.

· Натрия бикарбонат (натрия гидрокарбонат) — 44 мэкв в/в, при необходимости инъекцию повторяют. Препарат эффективен при г. при почечной недостаточности и сопутствующем ацидозе.

· Глюкоза (40% раствор, 100–300 мл) с инсулином (из расчёта 1 ЕД на 3 г глюкозы) — в/в в течение 30 мин — вызывает снижение содержания калия сыворотки в течение 4–6 ч. При крайней необходимости в/в струйно вводят 15 ЕД инсулина с 10 мл 40% раствора глюкозы или с последующей в/в инфузией 10% раствора глюкозы.

· Диуретики и альдостерон, гемодиализ при неэффективности лекарственной терапии.

Осложнения: аритмии и гипокалиемия.

Гиперкальциемия. Основные причины — первичный гиперпаратиреоз (1:1000 в общей популяции, особенно у женщин), злокачественные опухоли, гипертиреоз, длительная иммобилизация.

Первичный гиперпаратиреоз.

Почечные проявления: гиперкальциурия и камни мочевых путей, нефрокальциноз, почечная недостаточность.

Скелетные проявления: паратиреоидная остеодистрофия, деминерализация скелета, генерализованный остеопороз.

Опухоли. Злокачественные опухоли — наиболее частая причина гиперкальциемии (частота: 5–10% онкологических больных).

Злокачественные опухоли с метастазами в кости могут привести к г., возникающей вследствие усиленной резорбции кости, реже — за счёт местного действия гуморальных веществ (например, фактора активации остеокластов), вырабатываемых метастатической опухолью.

Опухоли без костных метастазов вызывают гиперкальциемию, вырабатывая относящийся к ПТГ пептид.

Гиперкапния — наличие патологически больших количеств двуокиси углерода в циркулирующей крови.

Гиперлизинемия возникает при недостаточности бифункциональной аминоадипиновой семиальдегид синтетазы (238700, КФ 1.5.1.7, ген *AASS*, р, тетрамер обладает активностью лизин:α-кетоглутарат редуктазы и сахаропин дегидрогеназы). Клинически: умственная отсталость, судорожные припадки, умеренная анемия, *вялые* мышцы и суставы, возможны эктопия хрусталика и низкорослость. Лабораторно: изменения ЭЭГ, лизинурия, цитруллинурия, гистидинурия. Примечание: при синдроме мальабсорбции лизина (247950, р) наблюдается такая же клиническая картина.

Гиперлипидемия — повышенное содержание липидов в крови (>8 г/л). Преобладающий пол — мужской. **Этиология**. · Первичная (см. статью «Гиперлипопротеинемия»). · Вторичная: † Ожирение. † СД. † Беременность. † Хроническая почечная недостаточность. † Гипотиреоз. † Нефротический синдром. † Акромегалия. † СКВ. † Дисгаммаглобулинемии. † Гликогеноз типа I. † Липодистрофия. † Приём некоторых ЛС (пероральные контрацептивы, β-адреноблокаторы, диуретики, глюкокортикоиды). **Патоморфология**: атеросклероз, панкреатит, инфильтрация внутренних органов, костного мозга и кожи *пенистыми клетками* — макрофагами, содержащими большое количество липидов (хиломикронемический синдром).

Метаболизм липидов. Липиды, поступающие с пищей, транспортируются в жировую ткань в составе ЛПОНП и хиломикронов. ЛПЛаза гидролизует эти липиды до жирных кислот. Свободные жирные кислоты проникают в адипоциты и запасаются в жировых капельках в виде триглицеридов. Запасаемые триглицериды гидролизуются гормон-чувствительной липазой, активируемой цАМФ. Далее свободные жирные кислоты поступают в просвет капилляров, где нековалентно связываются с альбуминами и транспортируются в печень.

Типы гиперлипидемий

- **Приобретённая** (спорадическая) г. развивается как следствие основной болезни (например, гипотиреоза).
- **Семейная**. Группа заболеваний, характеризующихся изменением концентрации β-липопротеинов, пре-β-липопротеинов и соответствующих липидов (сюда же включены гиперлипопротеинемии в рамках общей классификации, см. статью «Гиперлипопротеинемия»).

Лечение и профилактика, см. статью «Атеросклероз».

Течение и прогноз хорошие при вторичной г., если устранена основная причина. При первичной г. необходима пожизненная терапия.

См. также статьи «Атеросклероз», «Гиперлипопротеинемия» «Гиперхолестеринемия», «Дефекты аполипопротеинов», «Недостаточность липаз».

Гиперлипопротеинемия

IA типа г. (ρ, множественные аллели, *238600, 8p22, недостаточность ЛПЛазы) — г., характеризующаяся наличием в крови больших количеств хиломикронов и триглицеридов при обычной диете (исчезают при безжировой диете), низким уровнем α- и β-ЛП при обычной диете (увеличиваются при безжировой диете), снижением постгепариновой липолитической активности плазмы. Сопровождается приступами болей в животе, гепатоспленомегалией, изъязвляющимися ксантомами. Синонимы: семейная жироопосредованная (липидоиндуцированная) липемия, семейная (гипер)хиломикронемия, семейная гиперглицеридемия, идиопатическая семейная гиперлипемия, *Бюргера—Грютца* синдром.

IB типа г. (*207750, 19q13.2, недостаточность апоЛП C-II, ρ,): панкреатит и гипертриглицеридемия.

IC типа г. (семейная хиломикронемия, *118830, циркуляция в крови ингибитора ЛПЛазы, ℜ): боли в животе, спленомегалия, панкреатит; низкая постгепариновая липолитическая активность при высокой активности ЛПЛазы в жировой ткани, нормальное или повышенное содержание апоЛП C-II.

II типа г. (144400, ℜ) характеризуется повышением в плазме крови содержания β-липопротеинов, холестерина, фосфолипидов (тип IIA); атероматоз, тип IIB — с гипертриглицеридемией. Синонимы: семейная гиперхолестеринемия, семейный гиперхолестеринемический ксантоматоз.

II типа с глухотой (144300, ℜ).

IIA типа г. (*143890, ген рецептора ЛПНП *LDLR*, *FHC*, 19p13.2-p13.1, ℜ): ксантомы, ксантелазмы, ИБС, гиперхолестеринемия.

III типа г. Наследуемая (*107741, дефект апоЛП E, 19q13.2, ρ, псевдодоминирование), с повышенным содержанием в плазме крови ЛПНП, β-ЛП, пребеталипопротеинов, холестерина, фосфолипидов и триглицеридов; гипертриглицеридемия возникает при диете с высоким содержанием углеводов (характерно нарушение толерантности к глюкозе); часты изъязвлённые ксантомы, атероматоз, выраженная ИБС. Синонимы: семейная гипербеталипопротеинемия и гиперпребеталипопротеинемия, семейная гиперхолестеринемия с (гипер)липемией, углеводопосредованная (гипер)липемия, дисбеталипопротеинемия.

IV типа г. (*144600, ℜ). В плазме крови при нормальной диете высока концентрация ЛПОНП, пребеталипопротеинов и триглицеридов; содержание β-ЛП, холестерина и фосфолипидов нормально; триглицеридемию наблюдают при повышенном содержании углеводов в диете; возможны нарушение толерантности к глюкозе, ИБС. Синонимы: семейная гиперпребеталипопротеинемия, семейная гипертриглицеридемия.

V типа г. (*144650, ℜ). Сочетанная липемия, обусловленная жирами и углеводами; в плазме крови при нормальной диете повышена концентрация

хиломикронов, ЛПОНП, пребеталипопротеинов и триглицеридов; содержание холестерина несколько увеличено, уровень β-ЛП нормален; может сопровождаться приступами болей в животе, гепатоспленомегалией, развитием атеросклероза, нарушением толерантности к глюкозе. Синонимы: семейная хиломикронемия с гиперпребеталипопротеинемией, комбинированная (семейная) жироопосредованная гиперлипемия, смешанная гиперлипемия; также **гиперлипидемия типа V** (238400, ρ), иногда наблюдаемая у пациентов с недостаточностью апоЛП С-II.

VI типа г. (238500, ρ) Возможен умеренный СД, эпизоды болей в животе, ксантомы; гиперхиломикронемия, гиперпребеталипопротеинемия, смешанная гиперлипемия (α- и β-ЛП в норме или ниже нормы). Синонимы: семейная гиперхиломикронемия с гиперпребеталипопротеинемией, комбинированная (семейная) жироопосредованная гиперлипемия.

См. также статьи «Атеросклероз», «Гиперхолестеринемия», «Дефекты аполипопротеинов», «Недостаточность липаз».

Гипернатриемия — концентрация натрия в сыворотке выше 145 мэкв/л; клинически проявляется, если этот показатель выше 155 мэкв/л. Г. всегда предполагает гипертоничность всех жидкостей организма, т.к. повышение осмолярности внеклеточной жидкости вызывает движение воды из внутриклеточного пространства, что приводит к повышению внутриклеточной осмотической активности и дегидратации клеток. **Этиология**. · Внепочечные причины: † избыточное поступление натрия (как правило, передозировка препаратов натрия), † снижение потребления воды, † повышение потерь через кожу (гипергидроз, ожоги), † повышение потерь через ЖКТ (диарея, длительная рвота). · Почечные причины: † Осмотический диурез. Наличие осмолярно активных неабсорбирующихся растворённых веществ в клубочковом фильтрате предупреждает реабсорбцию воды и натрия и приводит к возрастанию потерь воды с почками. Гипергликемия с глюкозурией — частая причина осмотического диуреза. Так как потери воды относительно больше, чем потери натрия, концентрация натрия в сыворотке при осмотическом диурезе прогрессивно увеличивается. † Несахарный диабет.

Проявления

- Патология ЦНС. У маленьких детей и у престарелых развивается генерализованное угнетение ЦНС, включая заторможённость, кому и эпилептические припадки. Вследствие разрывов вен могут наблюдаться внутрицеребральные кровоизлияния.
- Сокращение внеклеточного объёма. Хотя 2/3 дефицита воды покрываются за счёт внутриклеточной жидкости, в небольшой степени сокращается и объём внеклеточной жидкости (сухость кожных покровов и слизистых оболочек, жажда).
- Нарушение выделения мочи. Если потери жидкости обусловлены почками (т.е. выделение мочи несоответственно высокое по сравнению с уровнем осмолярности плазмы или объёмом внеклеточной жидкости), то может отмечаться полиурия. Если почки не изменены, и потери жидкости обусловлены внепочечными причинами, объём мочи обычно снижается.

Возрастные особенности. · Дети: † Г. может развиться у новорождённых с низким весом при рождении. Летальность высока. † Г. может развиться при неправильном приготовлении детского питания. · Пожилые: Г. может быть вызвана введением петлевых диуретиков.

Лабораторная диагностика. · **Тест с дегидратацией**. Способность к концентрированию мочи можно исследовать после ночной дегидратации для выявления у больного потерь жидкости почками. † Ограничение приёма воды начинается в

8 вечера и продолжается 14 ч, после чего осмолярность мочи должна превышать 800 мосм/кг. Затем больному п/к вводят АДГ (5 ЕД водного раствора вазопрессина). Осмолярность мочи после этой процедуры больше повышаться не должна. † Однако, если осмолярность мочи после проведения водной депривации ниже 800 мосм/кг или если она увеличивается более чем на 15% после введения АДГ, это указывает на наличие в той или иной степени дефицита АДГ. † Если осмолярность мочи после водной депривации не превышает 300 мосм/кг, и не отмечается её дальнейшего повышения после введения АДГ, то имеется та или иная форма нефрогенного несахарного диабета. · **Исследование АДГ** плазмы. При нефрогенном несахарном диабете осмолярность мочи может не быть истинным отражением высвобождения АДГ, тогда необходимо измерять уровни АДГ в плазме · **Оценка осмолярности и состава мочи**. Для оценки полиурии информативно исследование состава растворённых веществ в моче. При осмолярности мочи ниже 200 мосм/кг предполагают наличие первичного дефекта в сохранении воды. При осмолярности мочи выше 200 мосм/кг при полиурии предполагают осмотический диурез. После измерения осмолярности мочи следует проанализировать наличие натрия, глюкозы и мочевины в моче для выявления этиологии диуреза.

Дифференциальный диагноз. · Несахарный диабет. · Гиперосмолярная некетоацидотическая кома. · Злоупотребление солью. · Дегидратация по гипертоническому типу.

Лечение

Диета. В зависимости от этиологии заболевания — ограничение поваренной соли, увеличение количества жидкости; при несахарном диабете — диета с ограничением белков и достаточным количеством жиров и углеводов, пищу готовят без соли (больному выдают 5–6 г/сут в кристаллическом виде), рекомендуют овощи, фрукты, соки, молоко и молочнокислые продукты.

Препараты выбора

· При гиповолемии: † 0,9% раствор NaCl или раствор *Рингера* 10–20 мл/кг в/в в течение 1–2 ч. При снижении ОЦК на 10% и более дозу можно повторить † 5% раствор глюкозы с 0,5 н раствором NaCl до нормализации диуреза.

· При г. † Гипотонические растворы (NaCl или глюкозы). Г., продолжающуюся менее 24 ч, корригируют в течение суток; при более длительной г. во избежание развития отёка мозга содержание натрия сыворотки уменьшают до нормы в течение 48 ч, т.е. не быстрее 0,5 мэкв/л/ч (0,5 ммоль/л/ч) или 20 мэкв/л/сут (20 ммоль/л/сут). † Петлевые диуретики, затем, дополнительно к гидратационной терапии, в/в инфузия 5% раствора глюкозы с добавлением калия хлорида. † Для профилактики гипокальциемии в растворы для в/в введения добавляют 50 мг/кг кальция в виде 10% раствора кальция глюконата. † При развитии ацидоза в жидкость для инфузии добавляют бикарбонат натрия (натрия гидрокарбонат) 550 мэкв/л. При сочетании ацидоза и гипокальциемии в первую очередь устраняют недостаток кальция. † При необходимости назначают препараты калия и фосфаты.

· При нейрогенном несахарном диабете. † При умеренной г. — десмопрессин (адиуретин СД). † При тяжёлой г. (>155 мэкв/л) или при поражении ЦНС — адиурекрин 5–10 ЕД п/к.

· При нефрогенном несахарном диабете. † Хлоротиазид (гидрохлортиазид) 10 мг 2 р/сут. † Хлорпропамид 100–250 мг каждое утро.

Альтернативные препараты. При нефрогенном несахарном диабете — НПВС.

Гипероксалурия — необычно большое количество щавелевой кислоты или её солей в моче.

Гиперплазия. 1. Увеличение числа клеток в каком-либо анатомическом образовании (за исключением опухолевых), в результате чего увеличивается объём данного образования. 2. Увеличение количества клеток в конкретной клеточной популяции; возможна только для обновляющихся (например, эпителий слизистых оболочек и кожи, клетки соединительной ткани и крови) и растущих (например, гепатоциты, эпителий канальцев почки), но не для статических (например, нейроны, кардиомиоциты) клеточных популяций. 3. Форма адаптивной реакции клеточных популяций.

Коры надпочечника врождённая г. Наиболее частая её причина (>90%) — недостаточность 21-гидроксилазы (все формы — ρ). Дефицит кортизола стимулирует выработку АКТГ, что приводит к гиперплазии коры надпочечников и избыточной продукции андрогенов. Подобные нарушения при развитии плода часто вызывают изменения гениталий у девочек. При избытке андрогенов в постнатальном периоде происходит вирилизация в препубертатном возрасте и у молодых женщин. У младенцев мужского пола следствие избытка андрогенов во время развития плода — макрогенитосомия. В постнатальном периоде наступает преждевременное половое созревание. При тяжёлой (натрий-дефицитной) форме недостаточности — наряду с уменьшением синтеза кортизола — снижена продукция альдостерона; дефицит минералокортикоидов приводит к гипонатриемии, гиперкалиемии, дегидратации и гипотензии.

Предстательной железы доброкачественная г. — заболевание, возникающее вследствие разрастания периуретрального отдела предстательной железы (вследствие изменения активности фермента 5α-редуктазы, разлагающей тестостерон до дегидротестостерона, стимулирующего рост предстательной железы). В результате разрастания ткани железы может возникнуть обструкция нижних мочевых путей. ⇔ аденома предстательной железы (термин не рекомендован к употреблению).

Гиперпролинемия — повышенное содержание в крови пролина. Тип I г. развивается вследствие недостаточности пролин дегидрогеназы и проявляется аномалиями почек в сочетании с аминоацидурией (пролинурией, гидроксипролинурией и глицинурией); тип II развивается вследствие недостаточности δ-1-пирролин-5-карбоксилат дегидрогеназы и проявляется умственной отсталостью, судорогами в сочетании с аминоацидурией.

Гиперспленизм — состояние или группа состояний, при которых гемолитическое действие селезёнки резко увеличено.

Гипертелоризм — ненормально большое расстояние между парными органами; например, широко расставленные глаза; оценивается по межорбитальному индексу: в числителе — расстояние между орбитами, умноженное на 100; в знаменателе — окружность головы в см. При г. межорбитальный индекс больше 6,8.

Гиперпролактинемия — повышение уровня пролактина в сыворотке крови >20 нг/мл. Может быть физиологической (у женщин во время беременности, в течение 6 мес после родов или до прекращения кормления грудью) или патологической (у женщин и мужчин). В последнем случае у женщин говорят о синдроме персистирующей галактореи–аменореи.

- Синдром *Киари–Фроммеля* (болезнь *Фроммеля*) — сочетание галактореи и аменореи в послеродовом периоде; как правило, вследствие продуцирующей пролактин аденомы гипофиза.
- Синдром *Форбса–Олбрайта* (синдром *Аргонса–дель Кастильо*) — сочетание галактореи и аменореи вне связи с беременностью, родами и послеродовым периодом, но также вследствие продуцирующей пролактин аденомы гипофиза.

Этиология патологической г. · Продуцирующая пролактин аденома гипофиза — пролактинома. · Повреждение гипоталамуса или ножки гипофиза опухолями, гранулёмами и другими процессами нарушает ингибирующий эффект гипоталамического дофамина на активность лактотрофов, что приводит к гиперсекреции пролактина. · Лекарственная (например, опиоиды, трициклические антидепрессанты, метоклопрамид, верапамил, производные фенотиазина и бутирофенона, метилдофа, изониазид, эстрогены, резерпин). · Прекращение приёма пероральных контрацептивов. · Гипотиреоз. · Послеоперационное состояние (любое большое хирургическое вмешательство, особенно овариэктомия). · Другие причины (например, саркоидоз, почечная недостаточность, болезнь *Иценко—Кушинга*, цирроз печени, травма головы, СКВ и рассеянный склероз).

Проявления. · Аменорея и бесплодие вследствие ингибирования пролактином синтеза гонадолиберина в гипоталамусе, а также прямого эффекта пролактина на яичники. · Галакторея (20% случаев) — непосредственный результат избытка пролактина. · Импотенция, снижение либидо и гинекомастия у мужчин связаны с низким уровнем тестостерона. · У 50% больных отмечают ожирение. · Неврологическая симптоматика. † Сдавление зрительного нерва: опухоли гипофиза могут оказывать давление в области перекрёста зрительных нервов. † Головная боль (часто). · Симптомы сопутствующих заболеваний (например, гипотиреоза, болезни *Иценко—Кушинга*, акромегалии, поликистоза яичников), а также почечной и печёночной недостаточности.

Лекарственная терапия. Препарат выбора — парлодел (бромокриптин).

Осложнения. При аденоме гипофиза возможно полное выпадение полей зрения.

Гипертермия злокачественная. Этот синдром, как правило, наблюдают как осложнение наркоза (особенно при использовании тиопентала и фторотана). Температура тела быстро поднимается до 42 °С (!) и выше, происходит генерализованный рабдомиолиз, развивается выраженный ацидоз. Летальность достигает 70%. **Частота**: у детей — 1 на 15 000, у взрослых — 1 на 75 000 анестезий. Половина больных с развившимся синдромом з.г. ранее подвергались анестезии без видимых признаков осложнения. **Другие причины**: физическая работа при высокой температуре, лихорадка, приём алкоголя и нейролептиков. **Генетические аспекты**. · Типы генетической предрасположенности к развитию злокачественной гипертермии. † Тип 1 (#145600, 19q13.1—q13.2, дефекты генов *RYR1*, *MHS*, *CCO* [180901], ℜ) — мутации рианодинового рецептора скелетномышечного типа. Проявление — синдром *Кинга—Денбро*. Клинически: низкий рост, поясничный лордоз, птоз, возможен крипторхизм. Синонимы: синдром *Кинга*, миопатия *Эванса*. · Заболевания с высоким риском развития эпизодов г. † Аденилат киназы недостаточность. † Врождённая миотония. † Врождённая амиотония. † Болезнь *Дюшенна*. † Миотоническая миопатия с низкорослостью. † Артрогрипоз и злокачественная гипертермия (217150, ρ), возможны дефекты развития нёба, нижней челюсти, прорезавшиеся зубы при рождении. † Синдром семьи *Фармер* (145590, ℜ). Провоцируемые высокой температурой окружающей среды и купируемые аспирином эпизоды подъёма температуры кожи, сопровождаемые головной болью и рвотой. † Ангидротическая форма эктодермальной дисплазии. **Лечение**: охлаждение, прекращение наркоза, коррекция ацидоза, дантролен, маннитол (маннит). **Синонимы**: молниеносная г., злокачественная г.

Гипертиреоз (гипертиреоидизм) — синдром, обусловленный избытком тиреоидных гормонов в крови.

Этиология. · Зоб диффузный токсический (болезнь *Грейвса*) — наиболее частая причина г. · Зоб узловой токсический (болезнь *Пламмера*) наблюдают реже,

чем болезнь *Грейвса* (обычно у более пожилых лиц). · Подострый тиреоидит (тиреоидит *де Кервена*) способен вызвать преходящий г. · Искусственный г. может быть следствием бесконтрольного приёма тиреоидных гормонов. · Редкие причины г. † Опухоли гипофиза с избыточной секрецией ТТГ. † Тератомы яичников, вырабатывающие тиреоидные гормоны (струма яичника). † Гиперпродукция гормонов щитовидной железой после избыточного введения в организм йода (феномен *йод-Базедов*).

Патогенез. · Тиреоидные гормоны увеличивают потребление кислорода тканями, повышая образование тепла и энергетический обмен. · Повышается чувствительность тканей к катехоламинам и симпатической стимуляции. · Увеличивается превращение андрогенов в эстрогены в тканях и возрастает содержание циркулирующего глобулина, связывающего половые гормоны, что повышает соотношение эстрогенов к андрогенам. Эти гормональные изменения могут вызвать гинекомастию у мужчин. · Быстрое разрушение кортизола под влиянием тиреоидных гормонов обусловливает клиническую картину гипокортицизма (обратимая надпочечниковая недостаточность).

Факторы риска: отягощённый семейный анамнез, женский пол, аутоиммунные заболевания.

Проявления.

· Метаболизм. † Наблюдают повышение основного обмена и снижение массы тела, несмотря на хороший аппетит и достаточный приём пищи. † Потливость и непереносимость тепла отражают наличие повышенного теплообразования. † Нередко — обратимая гипергликемия.

· Увеличение щитовидной железы. † При диффузном токсическом зобе увеличение равномерное, над железой может выслушиваться сосудистый шум. † При узловом токсическом зобе обычно выявляют один или несколько узелков.

· Сердечно-сосудистые эффекты. † ЧСС увеличивается; возникает стойкая синусовая тахикардия с частотой 120 в минуту и более (не исчезающая во время сна и плохо поддающаяся лечению сердечными гликозидами) — больной ощущает сердцебиения в области шеи, головы и живота. † Другие аритмии вследствие увеличения возбудимости миокарда (например, мерцание и трепетание предсердий). † Тенденция к повышению систолического АД и снижению диастолического АД (большое пульсовое давление). † Симптомы хронической сердечной недостаточности.

· ЖКТ. † Повышенный аппетит. † Запоры или диарея. † Приступы болей в животе. † Возможна рвота. † В тяжёлых случаях — обратимое поражение печени (увеличение размеров, болезненность, возможна желтуха).

· Кожа и волосы. Кожа тёплая и влажная вследствие вазодилатации периферических сосудов и повышенного потоотделения. Характерны тонкие, шелковистые волосы, возможна ранняя седина.

· ЦНС. Эмоциональная лабильность, беспокойство и мелкоразмашистый тремор.

· Половая сфера. † У женщин — нарушение менструального цикла (вплоть до аменореи). † У мужчин — снижение потенции, возможна гинекомастия.

· Мышечная слабость и утомляемость (вследствие сопутствующего гипокортицизма).

· Офтальмопатия — аутоиммунное поражение глаз (как правило, двустороннее), обусловленное образованием специфических Ig и характеризующееся отёком периорбитальных тканей. † *Гневный взгляд* и отставание века (т.е. медленное закрытие верхнего века при движении глаз вниз с обнажением склеры между веком и роговицей) отмечают при любой форме г. † Истин-

ный тиреотоксический экзофтальм наблюдают только при диффузном токсическом зобе (примерно в 50% случаев) как следствие мукоидной и клеточной инфильтрации внеглазных мышц. † Конъюнктивит и воспаление окружающих тканей. Больной может предъявлять жалобы на слёзотечение, раздражение глаз, боль и удвоение предметов.

· Претибиальная микседема (в 3–4% случаев) — одно- или двустороннее чётко очерченное уплотнение багрово-синюшного цвета на переднемедиальных поверхностях голеней.

Лабораторная диагностика. · Повышение концентрации в сыворотке общих T_4 и T_3. · Увеличение поглощения T_3 и радиоактивного йода щитовидной железой (снижение при подостром тиреоидите и феномене *йод-Базедов*). · Уровень ТТГ сыворотки низкий (высокий при гипофизарном происхождении г.). · Гипохолестеринемия. · Умеренная гипергликемия.

Лекарственная терапия (Метимазол [мерказолил], Пропилтиоурацил [пропицил]).

· Начальное лечение проводят до клинического улучшения (достижения эутиреоидного состояния).

· Поддерживающее лечение проводят в течение 1 года и более.

Хирургическое лечение. Метод выбора — двусторонняя субтотальная резекция щитовидной железы (тиреоидэктомия) после приведения больных в эутиреоидное состояние.

Гипертрихоз — избыточное развитие волосяного покрова, проявляющееся чрезмерным количеством, длиной и (или) толщиной волос, не свойственными данному участку кожи, полу или возрасту человека ⇔ политрихия.

Гипертрофия. **1**. Увеличение объёма гистологического элемента, части или целого органа неопухолевой природы (термин необходимо применять для обозначения увеличения объёма клетки, органа или ткани за счёт увеличения размеров этих элементов, а не их количества). **2**. Форма адаптивной реакции клетки, для которой характерно увеличение размеров клеток; эта адаптивная реакция особенно характерна для скелетной, сердечной и гладкой мышц.

Гиперурикемия — повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке более 420 мкмоль/л. Клиническое проявление г. — подагра. Риск развития подагры прямо пропорционален величине г. Г. не обязательно приводит к подагре (лишь 10% лиц с г. страдают подагрой) и сама по себе не требует проведения специфической терапии. Причины г.: повышение продукции уратов при нормальном уровне их экскреции (1,48–4,43 ммоль/сут) находят у 10% пациентов.

Первичная гиперпродукция связана с дефектами ферментов, участвующих в синтезе мочевой кислоты (недостаточность гипоксантин гуанин фосфорибозилтрансферазы и урат оксидазы). См. также «Синдром *Леша–Найена*».

Вторичная гиперпродукция обусловлена повышенным распадом клеток при алкоголизме, заболеваниях крови, хроническом гемолизе или проведении противоопухолевой химиотерапии.

Гиперфосфатемия — повышение концентрации фосфатов крови выше 4,5 мг%. **Этиология**. · Почечная недостаточность. Г. не проявляется клинически, пока клубочковая фильтрация не снизится до 25% от нормальной. Уровень фосфата сыворотки при почечной недостаточности обычно не превышает 10 мг% (более высокие показатели предполагают наличие дополнительного этиологического фактора). · Синдромы лизиса клеток: † Острый некроз скелетной мускулатуры. Острый распад мышц любой этиологии сопровождается высвобождением клеточного фосфата и г. Тяжёлая г. (>25 мг%) развивается при сопутствующей острой почечной недостаточности. † Синдром распада опухоли. При лечении злокачественных заболеваний с высокой чувствительностью к химиотерапии или

лучевой терапии возможна быстрая гибель клеток, приводящая к массивному высвобождению фосфата и других внутриклеточных веществ во внеклеточную жидкость. Возможно развитие тяжёлой гипокальциемии, коллапса и почечной недостаточности, обусловленной отложением в почках кальция, уратов и фосфатов. · Введение фосфатов (в/в, внутрь или ректально) может привести к тяжёлой и непредсказуемой г. · Гипопаратиреоз. · Опухолевый кальциноз — редкая патология, характеризующееся г., кальцификацией мягких тканей и нормокальциемией и связанная преимущественно со специфическим повышением почечной реабсорбции фосфата. Опухолевый кальциноз может быть наследственным (*211900, ρ). · Смешанные причины. Избыток СТГ, гипертиреоз и серповидно-клеточная анемия сопровождаются г. вследствие избыточной реабсорбции фосфата почками. **Проявления**. При тяжёлой г. — гипокальциемия, артериальная гипотензия и почечная недостаточность. Более лёгкие случаи, обычно наблюдаемые при хронической почечной недостаточности, могут сочетаться с вторичным гиперпаратиреозом.

Гиперхолестеринемия — повышение содержания холестерина в сыворотке более 200 мг/дл (5,18 ммоль/л). Один из основных факторов риска атеросклероза. **Частота**. У 120 млн людей отмечено содержание холестерина в крови 200 мг% (5,18 ммоль/л) и более; 60 млн — 240 мг% (6,22 ммоль/л) и более. Преобладающий возраст: пожилой. Преобладающий пол: мужской. **Этиология**. · Этиология первичной г. неизвестна (см. *Факторы риска*). · Этиология вторичной г.: гипотиреоз, СД, нефротический синдром, обструктивные заболевания печени, приём ЛС (прогестины, анаболические стероиды, диуретики [кроме индапамида], β-блокаторы [кроме обладающих внутренней симпатомиметической активностью], некоторые иммунодепрессанты). **Генетические аспекты**. Наследуемая гиперхолестеринемия (*143890, 19p13.2—p13.1, ген *LDLR*, *FHC*, ℜ): гиперлипопротеинемия IIA, ксантомы, ИБС. **Факторы риска**: наследственность, ожирение, гиподинамия, стресс.

Клиническая картина определяется развивающимся атеросклерозом.

Лабораторные исследования. · Определение ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов натощак. · Уровень холестерина превышает 200 мг% (5,18 ммоль/л). · Определение тироксина и ТТГ в начальной стадии для исключения гипотиреоза. · Кофеин может повышать уровень холестерина в сыворотке.

Лечение

Цель. При отсутствии ИБС — снижение уровня ЛПНП ниже 130 мг%, а затем — ниже 100 мг%.

Лекарственная терапия, см. «Атеросклероз».

Течение и прогноз. Снижение уровня холестерина на 1% ведет к уменьшению риска ИБС на 2%.

См. также «Атеросклероз», «Гиперлипидемия», «Дефекты аполипопротеинов».

Гипоальдостеронизм — патологическое состояние вследствие недостаточной продукции альдостерона. Может быть изолированным, сочетаться с дефицитом других кортикостероидов (например, при болезни *Аддисона* или адреногенитальном синдроме) или вызываться снижением чувствительности рецепторов к действию альдостерона, синтез которого не нарушен (псевдогипоальдостеронизм).

Этиопатогенез. Различают первичный и вторичный г. В обоих случаях недостаточность альдостерона приводит к снижению реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах и повышению реабсорбции калия и хлора с развитием метаболического ацидоза.

Генетические аспекты. · Псевдогипоальдостеронизм типа I (*264350, мутации генов *MLR*, *MCR*, 4q31.1, ρ или ℜ). · Псевдогипоальдостеронизм типа II —

наследуемая гиперкалиемия в сочетании с артериальной гипертензией, гиперхлоремическим ацидозом и гипоренинемией (*145260, ℜ).

Первичный г. · У грудных детей обусловлен недостаточностью двух ферментных систем: 18-оксидазы и 18-гидроксилазы. † Может сочетаться с полигландулярным аутоиммунным синдромом типа I. · Потеря натрия и артериальная гипотензия повышают продукцию ренина (гиперренинемический г.).

Вторичный г. наблюдают у взрослых, связан с недостаточной продукцией ренина почками или сниженной его активностью (гипоренинемический г.). · Часто осложняет течение СД и хронического нефрита с почечно-канальцевым ацидозом с поражением сосудов почек. † Дефицит инсулина влияет на уменьшение синтеза альдостерона. † Снижение адренергической активности и $ПгЕ_1$ и $ПгЕ_2$, стимулирующих активность ренина, приводит к снижению активности ренина. · Может наблюдаться при длительном приёме некоторых ЛС (гепарин, индометацин и другие НПВС, β-адреноблокаторы и ингибиторы АПФ). · Может развиться после удаления альдостеромы одного из надпочечников в результате атрофии клубочковой зоны другого.

Псевдогипоальдостеронизм может быть наследуемым (см. выше «Генетические аспекты») и приобретённым (серповидно-клеточная нефропатия, СКВ, амилоидоз, интерстициальное поражение почек, обструктивная нефропатия, применение триамтерена, амилорида или спиронолактона).

Лечение. · Повышенное введение NaCl и жидкости. · Дезоксикортикостерона ацетат, дезоксикортикостерона триметилацетат, фторгидрокортизона ацетат (неэффективны при псевдогипоальдостеронизме).

См. также «Ацидоз почечный канальцевый», «Синдром адреногенитальный», «Болезнь *Аддисона*», «Гиперкалиемия».

Гипобеталипопротеинемия — уменьшено содержание β-ЛП, часто протекает бессимптомно. Содержание ЛПВП в норме или увеличено, триглицеридов — от 70 до 120 мг%, ЛПНП — от 20 до 70 мг%. Всасывание жиров обычно не нарушено. Подробнее см. «Абеталипопротеинемия».

Гиповитаминоз

А г. Витамин А (в.А, ретинол) — жирорастворимый витамин, производное ретиноевой кислоты, частично образующийся в организме из поступающего с пищей каротина. Активностью в.А обладают ретинол, дегидроретинол, ретиналь, ретиноевая кислота, их эфиры и изомеры. Нормальное содержание в плазме 20–80 мг% (1,05–2,27 мкмоль/л). **Источники витамина.** · Продукты животного происхождения — треска, морской окунь (рыбий жир), сливочное масло, печень, молоко, яичный желток; в.А содержится в виде эфира (пальмитата). · Продукты растительного происхождения — морковь, шпинат, салат, петрушка, щавель, красный перец, чёрная смородина, крыжовник, персики, абрикосы; содержат провитамин А (каротин). Из каротина в организме синтезируются активные формы в.А. При избытке каротинов в пище или при нарушении его метаболизма развиваются каротинемия и каротиноз. **Физиологическая роль.** · В.А принимает участие в процессе фотовосприятия, входя в состав зрительного белка палочек сетчатки (родопсина). Свет, поглощаемый родопсином, запускает каскад биохимических реакций, приводящий к активации нейронов сетчатки. · Многие клетки имеют рецепторы к производным в.А (ретиноидам). Их активация запускает транскрипцию. · Производные ретиноевой кислоты относят к модификаторам биологического ответа. · В.А необходим для роста костной ткани. Недостаток в.А тормозит остеогенез. Избыток в.А вызывает зарастание эпифизарных хрящевых пластинок и замедление роста кости в длину. · В.А необходим для нормального функционирования потовых, сальных и слёз-

ных желёз, эпителия кожных покровов и слизистых оболочек. **Суточная потребность** (дозу измеряют в МЕ: 1 МЕ=0,3 мкг): · Для взрослых — 1,5 мг (5000 МЕ), для беременных — 2 мг (6600 МЕ), для кормящих женщин — 2,5 мг (8250 МЕ). · Для детей до 1 года — 0,5 мг (1650 МЕ), 1–6 лет — 1 мг (3300 МЕ), старше 7 лет — 1,5 мг (5000 МЕ). **Метаболизм**. В.А всасывается в тонкой кишке (для всасывания необходимы жёлчные кислоты), накапливается в печени в виде пальмитата (в жиронакапливающих клетках *Ито*). В плазме крови связывается с белками (например, преальбумином, связывающим ретинол). Метаболиты в.А выводятся почками и кишечником.

Недостаточность витамина А

Причины. · Первичная, возникает при недостатке в пище в.А. · Вторичная: † Нарушение всасывания в кишечнике чаще в результате недостаточного поступления жёлчи (в.А жирорастворим): цирроз печени, обструкция желчевыводящих путей, лямблиоз. † Заболевания кишечника: целиакия, спру, выключение двенадцатиперстной кишки из процесса пищеварения в результате оперативных вмешательств. † Заболевания поджелудочной железы: муковисцидоз, оперативные вмешательства.

Проявления

· На стадии прегиповитаминоза — неспецифические изменения.

· Стадии гипо- и авитаминоза. † Гемералопия. † Ксерофтальмия (сухость конъюнктивы, образование на ней белесоватых непрозрачных бляшек) и кератомаляция (размягчение роговицы с последующим образованием изъязвлений). † Пятна *Бито* (поверхностные пенистые пятна на бульбарной конъюнктиве). † Гиперкератоз (дистрофические изменения кожи, слизистых оболочек) — сухость, шелушение и бледность кожи, атрофия потовых и сальных желёз. Особенно характерно поражение дыхательных путей — появление очагов многослойного эпителия, что значительно нарушает мукоцилиарный клиренс, бронхиальную проходимость и снижает местную резистентность. † Общее снижение резистентности — наклонность к гнойничковым заболеваниям кожи, инфекционным поражениям дыхательной системы, мочеотделения, ЖКТ. † У детей часто обнаруживают отставание в росте, потерю аппетита и анемию.

Диагноз. · Содержание ретинола в сыворотке крови ниже 0,4 мкмоль/л, каротина — ниже 0,8 мкмоль/л · Снижение времени темновой адаптации при офтальмологическом исследовании.

Лечение

· Диета. Включение продуктов, богатых в.А (рыбий жир, печень морских животных и рыб, сливочное масло, сливки, сыр, яичный желток), β-каротином (морковь, сладкий перец, зелёный лук, щавель, шпинат, петрушка, салат, абрикосы, плоды шиповника, облепихи, чёрной смородины).

· Препараты в.А (ретинола) в суточной дозе от 10 000 до 100 000 МЕ/сут (для взрослых) в течение 2–4 нед под наблюдением врача (опасность развития гипервитаминоза А). При невыраженном г. возможно назначение рыбьего жира, при значительной недостаточности необходимо назначение препаратов в.А в/м.

· При гемералопии, ксерофтальмии и пигментном ретините необходимо одновременное назначение рибофлавина до 20 мг/сут.

· В.А необходимо применять с осторожностью у больных с острым и хроническим нефритом, при сердечной декомпенсации, при беременности. Не рекомендовано назначение в.А в первые 3 мес беременности.

· При одновременном применении тетрациклина и больших (50 000 МЕ и выше) доз в.А возможно значительное повышение внутричерепного давления.

· Холестирамин, колестипол, неомицин (внутрь) уменьшают всасывание в.А.

Профилактика. Разнообразное питание с включением в рацион продуктов, богатых в.А; при невозможности разнообразить питание необходимо дополнительное назначение препаратов в.А в профилактических дозах (3300–6600 МЕ).

Примечания · Престижная премия Альберта Ласкера (Albert Lasker) 1997 г. (клинические исследования) присуждена Альфреду Соммеру (Alfred Sommer) за многолетние исследования значения в.А для здоровья детей.

B_{12} г. Витамин B_{12} (в.B_{12}, цианкобаламин, антианемический фактор [*устар.*], *Касла* внешний фактор, протеинцианкобаламин) — водорастворимый витамин, содержащийся главным образом в продуктах животного происхождения; участвует в биосинтезе метионина и нуклеиновых кислот, в углеводном и жировом обмене; недостаточность приводит к пернициозной анемии и фуникулярному миелозу. **Источники витамина** — печень и почки животных. В природе синтезируется только микроорганизмами. Из продуктов растительного происхождения содержится в сое. **Физиологическая роль**. Активные коферментные формы в.B_{12} — метилкобаламин и дезоксиаденозинкобаламин, основная функция которых — перенос подвижных метильных групп (трансметилирование) и водорода. В.B_{12} участвует в синтезе метионина, ацетата, дезоксирибонуклеотидов; необходим для гемопоэза, поддержания обновляющихся клеточных популяций (например, эпителия). **Суточная потребность** — 0,002–0,005 мг. **Метаболизм**. В.B_{12} поступает с пищей и всасывается в тонкой кишке. · Внутренний фактор. Для всасывания в.B_{12} в кишечнике необходим (внутренний) фактор *Касла*, синтезируемый париетальными клетками желудка. Фактор связывает в.B_{12} и защищает его от разрушения ферментами. Комплекс внутреннего фактора с в.B_{12} в присутствии Ca^{2+} взаимодействует с рецепторами энтероцитов дистального отдела подвздошной кишки. При этом в.B_{12} поступает в клетку, а внутренний фактор высвобождается. Дефекты внутреннего фактора приводят к развитию анемии. · Транспорт в.B_{12}. Из эпителия кишечника в.B_{12} с помощью транскобаламина II переносится в костный мозг (в.B_{12} деметилирует фолаты, предотвращая их выход из клеток; участвует в синтезе ДНК) и в печень (для депонирования). Транскобаламин II вырабатывают эпителиальные клетки кишечника. **Недостаточность в.B_{12}** — см. «Анемия B_{12}-дефицитная». **Диета** при г. Включение в рацион продуктов, богатых в.B_{12}, — продукты животного происхождения: печень, почки, мясо, рыба, яичный желток, сыр, продукты моря; из растительных продуктов — соя. **Примечание**. Известны 3 класса витамин B_{12}-связывающих белков: внутренний, транскобаламин II, R-белок (кобалофилин) жидких сред (слюна, слёзы, молоко и т.д.).

С г. Витамин С (в.С, кислота аскорбиновая) — водорастворимый витамин, содержащийся в продуктах растительного происхождения; при отсутствии в пище развивается цинга. **Источники витамина** — овощи, плоды, ягоды, шиповник, смородина, лимоны, в небольших количествах содержится в печени, мясе, мозге. **Физиологическая роль**. · Участие во внутриклеточных окислительно-восстановительных процессах (обладает сильными восстановительными свойствами): обратимое окисление аскорбиновой кислоты в дегидроаскорбиновую сопровождается переносом водорода. Участвует в синтезе гиалуроновой и хондроитинсерной кислот, кортикостероидов, в обмене тирозина, в активации фолиевой кислоты · В.С необходим для синтеза коллагена, обеспечивая тем самым постоянство тканей мезенхимального происхождения (соединительной, остеоидной ткани костей, дентина зубов). Участвует в метаболизме фенилаланина и тирозина, активирует ферменты, катализирующие превращение пролина и лизина, входящих

в состав протоколлагена, в оксипролин и оксилизин — основные аминокислоты коллагена. **Суточная потребность**. · Для взрослых — 70–100 мг. · Для детей † 6 мес–1 год — 20 мг. † 1–1,5 года — 35 мг. † 1,5–2 года — 40 мг. † 3–4 года — 45 мг. † 5–10 лет — 50 мг. † 11–13 лет — 60 мг. **Высокие дозы в.С и простудные заболевания**. В околомедицинской литературе время от времени реанимируется предложенная в своё время лауреатом Нобелевской премии Лайнусом Полингом методика прерывания симптомов простудных заболеваний при помощи гипердоз аскорбиновой кислоты (до 10 г в сутки в течение суток, дробно, *per os*). Эффективность методики неоднократно, но с различными результатами проверяли в массовых исследованиях. Тем, кто рискнёт применить эту методику, рекомендуется помнить, что противопоказаниями являются заболевания желудка и поджелудочной железы, а также менструальный период.

Недостаточность витамина С — острое или хроническое заболевание, характеризующееся появлением кровоизлияний, нарушением структуры остеоидной ткани и дентина.

Причины. У человека нет *L*-гулонолактон оксидазы (КФ 1.1.3.8), необходимой для синтеза в.С. По этой причине единственный источник аскорбиновой кислоты — экзогенный. · Первичная — недостаток в.С в пище. Следует иметь в виду, что при воздействии высоких температур при приготовлении пищи аскорбиновая кислота разрушается. · Вторичная. † Нарушение всасывания в.С — заболевания ЖКТ. Особенно часто недостаточность в.С возникает при соблюдении пациентом диеты по поводу язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (диарея, ахлоргидрия). † Повышение потребности в в.С — беременность, лактация, тиреотоксикоз, хронические воспалительные заболевания, раны, ожоги. † Длительное воздействие на организм низких или высоких температур приводит к повышению экскреции в.С с мочой.

Патоморфология. Формирование внеклеточного матрикса соединительной, костной ткани и дентина нарушено. Сосудистая стенка неполноценна, что обусловливает возникновение кровоизлияний. В костной ткани уменьшается количество остеобластов, что замедляет рост костей. Вместо нормальной остеоидной ткани формируется фиброзная, поэтому неполноценная ткань кости легко травмируется, возникают трещины, что клинически проявляется возникновением мелких или крупных поднадкостничных кровоизлияний.

Проявления

· Стадия прегиповитаминоза — общая слабость, раздражительность, похудание, неясные боли в мышцах и суставах. У взрослых недостаточность в.С протекает скрыто продолжительный период (иногда до 12 мес).

· Стадии гипо- и авитаминоза — возникают характерные нарушения строения соединительной, остеоидной тканей и дентина зубов. † Дёсны гиперемированы, отёчны, легко кровоточат при прикосновении. † Спонтанные кровоизлияния особенно часто возникают в области волосяных фолликулов кожи нижних конечностей (считают патогномоничным признаком). Возможно возникновение поднадкостничных кровоизлияний. Часто можно обнаружить кровоизлияния под конъюнктиву глазного яблока. † Заживление ран и ожогов замедленно. † Анемия. † Отёк нижних конечностей. † Артрит, напоминающий ревматоидный, вследствие кровоизлияний в полость сустава или в околосуставные ткани.

· Особенности цинги у детей (болезнь *Барлоу*) — слабость, анемия, неприятный запах изо рта, обложенный язык, кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки, диарея и субпериостальные геморрагии.

Диагноз. Содержание в.С в сыворотке менее 0,4 мг/дл (23 мкмоль/л).

Лечение

· Диета. Включение в рацион продуктов, богатых в.С (плоды шиповника, чёрной смородины, облепихи; лимоны, мандарины, яблоки, черешня, апельсины, клубника, рябина; овощи — белокочанная капуста, цветная капуста, зелёный лук, укроп, петрушка, щавель, шпинат).

· Витамин С — 100–200 мг/сут внутрь при лёгком г. и 500 мг/сут внутрь или 100–500 мг/сут парентерально при тяжёлом г.

· Следует соблюдать осторожность при назначении высоких доз аскорбиновой кислоты при СД, менструальной фазе цикла, гипероксалурии или оксалатных камнях в почках.

· При введении в высоких дозах в.С проникает через плацентарный барьер и может оказать фетотоксическое действие.

Профилактика. · Полноценное питание, содержащее достаточное количество овощей, ягод, фруктов. · Профилактический приём в.С при повышении потребности. · Правильное приготовление пищи.

Синонимы. · Скорбут. · Цинга.

РР г. Витамин РР (в.РР, витамин B_3, ниацин, никотиновая кислота, никотинамид) — водорастворимый витамин, содержащийся в мясных и рыбных продуктах. Найден в большинстве продуктов, содержащих витамин B_1. При выраженной недостаточности в.РР развивается пеллагра. Эндемична для некоторых районов Африки и Азии, спорадически встречают повсеместно. **Источники витамина** — мясо, печень, почки, молоко, рыба, дрожжи, овощи, фрукты, гречневая крупа. **Физиологическая роль**. Амид никотиновой кислоты — простетическая группа, входящая в состав НАД и НАДФ. НАД и НАДФ — акцепторы водорода и электронов, участвуют в окислительно-восстановительных процессах, т.е. принимают участие в клеточном дыхании. **Суточная потребность**. · Для взрослых — 18–24 мг. · Для детей † 6 мес–1 год — 6 мг. † 1–1,5 года — 9 мг. † 1,5–2 года — 10 мг. † 3–4 года — 12 мг. † 5–6 лет — 13 мг. † 7–10 лет — 15 мг. † 11–13 лет — 19 мг.

Недостаточность витамина РР

Причины н.в.РР. · Первичная — недостаток в.РР в поступающей пище, например, при преобладании в рационе кукурузы, поскольку в.РР, хотя и содержится в ней, находится в связанном состоянии и не ассимилируется в ЖКТ. Кроме того, белки кукурузы бедны триптофаном, необходимым для синтеза эндогенного в.РР. · Вторичная — обусловлена нарушением всасывания или усвоения в.РР, а также увеличением потребности в нём. † Длительная диарея. † Заболевания печени (чаще всего к недостаточности приводит цирроз). † Алкоголизм. † Парентеральное питание без достаточного возмещения витаминов. † Злокачественные карциноидные опухоли (увеличивается потребность в триптофане). † СД. † Болезнь *Хартнапа*.

Проявления. При недостаточности в.РР возникают нарушения функций кожи, слизистых оболочек, ЖКТ и ЦНС. Характерно наличие трёх Д (дерматит, диарея, деменция) и поражение слизистых оболочек.

· Стадия прегиповитаминоза — неспецифические нарушения (слабость, утомляемость, снижение аппетита и т.д.).

· Стадии гипо- и авитаминоза

† Дерматит. Чаще всего поражение кожи симметрично и возникает на участках, подвергающихся солнечному облучению или травматизации (давлению). ‡ Остро возникают кожные проявления в виде пеллагрической эритемы с последующим образованием пузырьков, пузырей, корочек. Часто

присоединяется вторичная инфекция. ‡ Поражение кожных складок — покраснение, мацерация, эрозирование и присоединение вторичной инфекции. ‡ Хронические гипертрофические изменения — кожа утолщена, теряет эластичность, становится складчатой. Отмечают выраженную пигментацию на открытых участках тела и в местах, подвергающихся давлению. Очаги поражения имеют чёткую границу и окружены бордюром восстанавливающегося эпителия. ‡ Хронические атрофические изменения кожи с потерей эластичности и шелушением. Характерны для длительно текущих форм пеллагры.

† Поражение слизистых оболочек первично затрагивает ротовую полость, хотя возможно вовлечение слизистых оболочек влагалища и уретры. ‡ Для острой недостаточности характерны глоссит и стоматит, причём язык приобретает ярко-красную окраску. Первоначально в процесс вовлекаются кончик и края языка, а также участки слизистой оболочки, окружающие выходное отверстие *стенонова* протока. ‡ Постепенно вовлекается вся слизистая оболочка, язык становится болезненным и отёчным, возникает гиперсаливация. ‡ На поздних стадиях заболевания возникает характерная картина «лакового языка» (ярко-красный язык с гладкой поверхностью вследствие атрофии сосочков). ‡ Возможно появление язв на слизистой оболочке дна полости рта, нижней губы, а также напротив моляров.

† Диарея — самый характерный признак нарушения функций пищеварительной системы. Поражение ЖКТ возникает на поздних стадиях заболевания. Характеризуется появлением чувства жжения слизистой оболочки полости рта, глотки, пищевода; возникает желудочная диспепсия в виде тошноты, реже рвоты, что обусловлено атрофическими изменениями слизистой оболочки желудка и возникновением ахилии. Возможна диарея, чередующаяся с запорами. О тяжёлом течении свидетельствует диарея с прожилками крови в результате образования эрозий и язв слизистой оболочки кишечника.

† Деменция — самый яркий признак поражения ЦНС; может сопровождаться органическим психозом и/или энцефалопатическим синдромом. На ранних стадиях появляется раздражительность, возможны признаки полиневрита. ‡ Органический психоз проявляется галлюцинаторно-параноидной, аффективной симптоматикой, психомоторным возбуждением. ‡ Энцефалопатический синдром, характеризующийся затемнением сознания, гипертонусом мышц конечностей, появлением неконтролируемых сосательного и хватательного рефлексов.

† На поздних стадиях нарушаются функции эндокринной системы, возникает гипопротеинемия.

Диагноз. · Выделение N'-метилникотинамида с мочой менее 4 мг/сут. · Снижение содержания никотиновой кислоты. · Снижение содержания в крови и моче витаминов группы В.

Гипогаммаглобулинемия — сниженное содержание γ-глобулиновой фракции сывороточных глобулинов (термин применяют для обозначения сниженного количества Ig, см. также «Агаммаглобулинемия»)

Гипогликемия — снижение содержания глюкозы в крови менее 3,33 ммоль/л. Г. может диагностироваться у здоровых лиц через несколько дней голодания или через несколько часов после нагрузки глюкозой, что приводит к повышению уровня инсулина и снижению уровня глюкозы при отсутствии симптомов г.

Проявления. Клинически г. проявляется при снижении уровня глюкозы ниже 2,4–3 ммоль/л. *Ключ к диагностике* — триада *Уиппла*: · нервно-психические

проявления при голодании, · глюкоза крови 50 мг% (2,78 ммоль/л) и ниже, · купирование приступа пероральным или в/в введением глюкозы). *Крайнее проявление гипогликемии* — гипогликемическая кома.

Гипогонадизм (гипогенитализм) — неадекватное функционирование половых желёз из-за дефектов гаметогенеза, гонад и/или секреции половых гормонов; выраженное или неполное развитие вторичных половых признаков; для мальчиков характерны короткое туловище и длинные конечности.

Мужской г. (тестикулярная недостаточность). Термин применяют только при наличии в кариотипе хромосомы Y. Известно несколько типов г. (א-наследование). Г. поражает две функции — сперматогенез в извитых семенных канальцах и синтез тестостерона в клетках *Лейдига*. Дефекты сперматогенеза вызывают стерильность; дефицит тестостерона приводит к неадекватному развитию и поддержанию вторичных половых признаков. Причины г.: нарушения в гипоталамо-гипофизарной системе (гипогонадотропный г.) и первичные нарушения яичек с неизбежной стимуляцией секреции ЛГ и ФСГ (гипергонадотропный г.). Г., развившийся до полового созревания, препятствует нормальному половому развитию (пенис и яички остаются маленькими, сперматозоиды отсутствуют, оволосение на лице и теле скудное, голос сохраняется высоким; мышечная масса и сила снижены, евнухоидизм: увеличение роста длинных костей [из-за замедленного закрытия эпифизарных хрящей] вызывает *евнухоидный вид*, при котором размах рук на 6 см и более превышает рост, а расстояние от пола до лонного сращения на 5–7 см больше расстояния от симфиза до макушки). Тестикулярная недостаточность, развившаяся после полового созревания, проявляется потерей либидо и потенции, постепенно наступает частичная регрессия вторичных половых признаков, замедляется рост волос на лице и теле, снижается мышечная масса. **Варианты**: (1) псевдогермафродитизм мужской (312100); (2) синдром тестикулярной феминизации (300068); (3) гинекомастия (306500); (4) синдром *Кальмана* (308700); (5) при сочетании с гипоспадией и гинекомастией говорят о синдроме *Райфенштайна*; (6) синдром глухоты и первичного гипогонадизма (304350).

Гипоизостенурия — выделение мочи с постоянным низким удельным весом; признак тяжёлой патологии почек.

Гипокалиемия развивается при концентрации калия в сыворотке ниже 3,5 мэкв/л (в норме — 3,5–5 ммоль/л). Так как значительная часть калия в организме находится внутриклеточно (около 155 мэкв/л), возможна существенная потеря внутриклеточного калия без больших изменений его содержания в сыворотке.

Этиология. Г. может быть обусловлена внепочечными или почечными причинами.

Внепочечные причины

· Недостаток в пище и потери через ЖКТ. † Неадекватное поступление с пищей (потребление менее 10 мэкв/сут). † Диарея (возможно выведение до 100 мэкв/л калия). † Рвота (повышение экскреции калия почками вследствие вторичного гиперальдостеронизма и метаболического алкалоза, вызванных уменьшением ОЦК). † Злоупотребление слабительными средствами.

· Перераспределение калия. † Введение инсулина, адреналина; применение фолиевой кислоты и витамина B_{12} при мегалобластной анемии (стимуляция пролиферации клеток). † При быстро растущих опухолях. † Острый алкалоз (повышение поступления калия в клетки вследствие инфузии больших количеств натрия гидрокарбоната). † Гипокалиемический периодический паралич (острая г. перед приступами, см. «Паралич периодический гипокалиемический»).

Почечные причины

· Лекарственно-обусловленные почечные потери. † Диуретики (кроме калий-сберегающих). † Пенициллины (карбенициллин и тикарциллин действуют как нереабсорбирующиеся в дистальных канальцах анионы и вследствие этого стимулируют секрецию калия). † Гентамицин (в больших дозах). † Амфотерицин В (г. — признак его нефротоксического действия). † Теофиллин (при острой [у 90%] и хронической [у 30%] интоксикации).

· Гормонально-индуцированные почечные потери. † Первичный гиперальдостеронизм. † Вторичный гиперальдостеронизм. ‡ Ренинсекретирующие опухоли. ‡ Стеноз почечной артерии. ‡ Хроническая сердечная недостаточность. ‡ Цирроз печени. ‡ Синдром эктопической продукции АКТГ (в отличие от болезни *Иценко—Кушинга* и глюкостеромы).

· Первичные нарушения почечных канальцев. † Почечный канальцевый ацидоз (дистального или проксимального типов). † Синдром *Барттера*. † Гипомагниемия.

Проявления. · Нервно-мышечные (наиболее выраженные): слабость скелетных мышц, включая дыхательные (от пареза до полного паралича, в тяжёлых случаях может развиться рабдомиолиз). Снижение моторики ЖКТ (кишечная непроходимость, запоры) — при вовлечении гладких мышц. · Сердечно-сосудистые: желудочковые аритмии, артериальная гипертензия или гипотензия, возможна остановка сердца. · Почечные: полиурия и никтурия вследствие нарушения концентрационной способности почек (г. уменьшает чувствительность рецепторов почечных канальцев к АДГ). · Метаболические: нарушение секреции инсулина.

Лечение

Тактика ведения. · При невыраженной г. — лечение основного заболевания. · При тяжёлой г. — назначение препаратов калия.

Диета. При лёгкой г. (концентрация K^+ 3—3,5 мэкв/л, или 3—3,5 ммоль/л), не обусловленной потерей калия через ЖКТ, иногда достаточно назначения продуктов, богатых калием (апельсины, бананы, мускатная дыня, чернослив, сухофрукты, тыква).

Лекарственная терапия

· Препараты выбора — соли калия. · Альтернативные препараты: панангин, аспаркам.

Осложнение лечения. Гиперкалиемия.

Гипокальциемия — концентрация кальция сыворотки ниже 8,5 мг%. Суточная потребность: взрослые — 1000—1200 мг; дети старше 10 лет — 1200—1300 мг; дети в возрасте 3—10 лет — 1300—1400 мг, дети раннего возраста — 1300—1500 мг. Продукты, содержащие кальций, — молоко, сыр, творог, лук, шпинат, капуста, петрушка.

Этиология. · Гипопаратиреоз. · Гипоальбуминемия приводит к снижению концентрации белоксвязанной формы. Однако содержание Ca^{2+} сыворотки не изменяется, отсутствуют клинические проявления дефицита кальция. Это состояние не считают истинной г. · Псевдогипопаратиреоз — наследуемое заболевание, характеризующееся резистентностью органов-мишеней к ПТГ. Различают два типа клинических проявлений: клиника, обусловленная г. и гиперфосфатемией, и болезнь *Олбрайта*. · Почечная недостаточность приводит к нарушению гидроксилирования витамина D и снижению резорбции солей кальция и фосфора. · Синдром мальабсорбции приводит к нарушению всасывания кальция. · Недостаточность витамина D или резистентность к его действию. · Поражение поджелудочной железы при её воспалении и специфическом

процессе может привести к отложению солей кальция в участках жирового некроза. · Метастазирование солидных опухолей приводит к отложению солей кальция в кость. · Гипомагниемия уменьшает выработку и ингибирует действие ПТГ.

Проявления

· Латентная тетания (лёгкая г.): мышечная утомляемость, слабость, подёргивание отдельных групп мышц, онемение и покалывание вокруг рта, в кистях и стопах; положительный симптом *Хвостека* (его наблюдают и у 10% здоровых лиц), положительный симптом *Труссо*.

· Явная тетания (тяжёлая г.): гипертонус мышц до развития судорог, спазм ГМК, ларингоспазм.

· Отдалённые эффекты г.: атрофия, ломкость ногтевых пластинок; сухость и шелушение кожи; дефекты эмали и гипоплазия зубов, кальцификация базальных ганглиев (в некоторых случаях в сочетании с признаками паркинсонизма) и хрусталика (нередко приводит к катаракте).

Лечение этиотропное и патогенетическое.

· Препараты кальция: при острой г. — кальция глюконат или карбонат в сочетании с препаратами витамина D.

· Препараты магния и калия — аспаркам, панангин.

· Ферментные препараты при синдромах мальабсорбции.

· Введение альбумина в/в при гипоальбуминемии.

· Для связывания фосфатов в ЖКТ — алюминия гидроокись.

Гипокапния — патологически низкая напряжённость двуокиси углерода в циркулирующей крови.

Гипоксемия — сниженная оксигенация артериальной крови.

Гипоксия — состояние, возникающее при недостаточном снабжении тканей организма кислородом или нарушении его утилизации в процессе биологического окисления.

Гипомагниемия — снижение концентрации магния сыворотки менее 1 мэкв/л.

· **Внепочечные причины**.

† Дефицит в пище и потери через ЖКТ. ‡ Неадекватное потребление с пищей (например, после длительного голодания, после операций). ‡ Нарушение всасывания (синдром мальабсорбции, хроническое злоупотребление слабительными средствами).

† Перераспределение магния в организме. ‡ Острое потребление магния клетками при алкогольной абстиненции, лечении инсулином, респираторном алкалозе. ‡ Быстрое накопление магния и кальция в костях с последующей г. при усилении остеогенеза после паратиреоидэктомии по поводу тяжёлой паратиреоидной остеодистрофии.

· **Почечные причины**.

† Первичные канальцевые нарушения. ‡ Синдром *Барттера*, почечный канальцевый ацидоз, послеоперационный диурез. ‡ Состояние после пересадки почки.

† Лекарственно-обусловленные канальцевые потери. ‡ Диуретические средства (например, тиазидные диуретики, фуросемид, этакриновая кислота). ‡ Цисплатин (даже в малых дозах). ‡ Гентамицин (нефротоксический эффект).

† Гормонально-обусловленные канальцевые потери при гиперальдостеронизме, гипопаратиреозе.

† Канальцевые потери магния при гиперкальциемии (кальций и магний конкурируют за транспорт в восходящем колене петли *Хенле*), гипофосфатемии и/или отравлении алкоголем (снижение почечной реабсорбции магния).

Генетические аспекты. Г. с вторичной гипокальциемией (*602014, 9q12–q22.2, дефекты генов *HOMG*, *HSH*, *HMGX*, ρ).

Проявления. Мышечные подёргивания, тремор и мышечная слабость, обусловленные непосредственным влиянием магния на нервно-мышечную передачу и сокращение мышц, а также гипокальциемическим эффектом г. Тяжёлая хроническая г. приводит к снижению секреции ПТГ и к ухудшению ответа костной ткани на ПТГ. Оба эти процесса влекут за собой гипокальциемию. Таким образом, у больных с г. могут наблюдаться все клинические признаки гипокальциемии и гипокалиемии.

Лечение

- У большинства больных дефицит магния может быть восполнен нормальным питанием.
- При выраженной г. или при её клинических проявлениях назначают магния сульфат в/м или в/в.
- При неотложных состояниях (например, при судорогах, вызванных г.) — магния сульфат в дозе 2–4 г (в виде 10% раствора в 20–30 мл 5% раствора глюкозы) в/в в течение 5–15 мин.

Гипонатриемия возникает при снижении концентрации натрия в сыворотке менее 135 мэкв/л.

Истинная г. (гипотоническая г.) происходит при абсолютном снижении натрия в организме. Имеет клиническое значение, когда концентрация натрия в сыворотке становится менее 125 мэкв/л, а осмолярность сыворотки — ниже 250 мосм/кг.

Псевдогипонатриемия (изотоническая г.) возникает при переходе воды из внутриклеточной жидкости во внеклеточную. Переход обусловлен наличием осмотически активных частиц (например, глюкозы) в жидкости внеклеточного пространства. Концентрация натрия в сыворотке уменьшается за счёт гемодилюции (абсолютного снижения содержания натрия не происходит); осмолярность внеклеточной жидкости остаётся нормальной или даже выше нормы.

Этиология и патогенез. · Сниженную экскрецию воды почками наблюдают при уменьшении перфузии почек (например, при диарее или рвоте). Сниженная эффективная почечная перфузия (<10% от нормального уровня) при хронической сердечной недостаточности, циррозе печени, нефротическом синдроме, гипотиреозе, болезни *Аддисона* также стимулирует проксимальную канальцевую реабсорбцию (от 65% в норме до 90%), что усугубляет нарушение экскреции воды. Эта группа заболеваний характеризуется низкой концентрацией натрия в моче (указывающей на возросшую почечную реабсорбцию натрия) и высоким уровнем азота мочевины крови. · Возросшее потребление жидкости (более 1 л/ч). Это состояние наблюдают у больных, получающих избыточное количество гипонатриемических жидкостей в/в, и при психогенной полидипсии. · Синдром неадекватной секреции АДГ.

Фактор риска. Избыточное потребление жидкости.

Проявления. Вследствие падения тонуса внеклеточной жидкости и диффузии воды по осмотическому градиенту внутрь клеток мозга с последующим их отёком может развиться дисфункция ЦНС. Сохраняющаяся г. при концентрации натрия в сыворотке ниже 125 мэкв/л приводит к постоянной дисфункции ЦНС. Острая г. со снижением концентрации натрия в сыворотке ниже 125 мэкв/л в течение нескольких часов почти всегда сопровождается острыми нарушениями ЦНС в виде заторможённости, комы, эпилептических припадков и без лечения заканчивается летально.

Лабораторная диагностика. · Натрий сыворотки менее 135 мэкв/л. · Калий сыворотки более 5,0 мэкв/л (при истинной г.). · Осмолярность мочи выше 50–100 мосм/кг

при наличии гипотоничности плазмы. · Тест с водной нагрузкой. При назначении больному с увеличением ОЦК водной нагрузки из расчёта 20 мл/кг массы внутрь или в/в в течение 20–40 мин нормальным ответом считается экскреция 80% нагрузки в течение 4 ч и снижение осмолярности мочи менее 100 мосм/кг. В противном случае предполагают ухудшение способности почек экскретировать воду.

Лекарственная терапия

· При СНАДГ — см. «Синдром неадекватной секреции АДГ».

· При сердечной недостаточности, циррозе печени, нефротическом синдроме — сочетание каптоприла с петлевым диуретиком.

· При признаках водной интоксикации или выраженной г.

† (Na <115 мэкв/л) — инфузия гипертонического раствора NaCl (3% раствор содержит 0,51 мэкв Na/мл; 5% раствор — 0,86 мэкв Na/мл), можно в сочетании с фуросемидом или буметанидом (буфенокс). Количество раствора NaCl (в мэкв), необходимое для повышения концентрации натрия в сыворотке (Na^+), вычисляют в соответствии со следующим уравнением:

Нормальный [Na^+] сыворотки − имеющийся [Na^+] сыворотки×общее содержание воды в организме

Противопоказания. Не следует проводить инфузионную терапию при хронической сердечной недостаточности, нефротическом синдроме и циррозе печени. **Меры предосторожности**. · При слишком быстрой коррекции электролитного состава крови могут развиться острая сердечная недостаточность, субдуральное или внутримозговое кровоизлияние и демиелинизация. · Не следует допускать развития гипернатриемии.

Гипосенсибилизация — комплекс лечебно-профилактических мероприятий, понижающих чувствительность организма к аллергену путём предупреждения развития или торможения иммунологических механизмов сенсибилизации.

Гипоспадия — нижняя расщелина уретры со смещением наружного отверстия мочеиспускательного канала.

Гипостенурия — выделение мочи постоянно низкого удельного веса. Признак нарушения концентрационной способности почек.

Гипотелоризм — близко расположенные глаза; межорбитальный индекс меньше 3,8 (см. «Гипертелоризм»).

Гипотензия ортостатическая (постуральная г.) — снижение АД при переходе в вертикальное положение (более чем на 20 мм рт.ст. систолического и 10 мм рт.ст. диастолического компонентов). Сопровождается признаками уменьшения кровоснабжения головного мозга (головокружение, пелена перед глазами; в более тяжёлых случаях возникает обморочное состояние). **Этиология**. · Гиповолемия. † Приём диуретиков, симпатолитиков, вазодилататоров, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов АПФ. † Инфекционные заболевания — лихорадочная фаза малярии. · Снижение чувствительности барорецепторов дуги аорты и каротидных синусов (более характерно для пожилых пациентов). · ЛС, нарушающие вегетативные рефлекторные механизмы (например, ганглиоблокаторы, метилдофа, резерпин, клофелин). · Неврологические расстройства с поражением вегетативной нервной системы. · Внезапно возникшая г.о. позволяет предположить нераспознанный инфаркт миокарда или нарушение ритма. · Другие причины г.о. или коллапса при быстром переходе в вертикальное положение — аортальный стеноз, кардиомиопатия, констриктивный перикардит.

Гипотиреоз — состояние, обусловленное недостаточной секрецией йодсодержащих тиреоидных гормонов. Наиболее распространённая причина — аутоиммунное поражение щитовидной железы. Различают первичный и вторичный г.

· **Первичный г.** развивается при поражении щитовидной железы и сопровождается повышением уровня ТТГ (90% случаев г., до 10 случаев на 1000 в общей популяции).

Врождённый первичный г. — относительно частая патология (1 на 4000 новорождённых). Раннее выявление патологии может предотвратить развитие серьёзных неврологических осложнений. Разработаны методы массового обследования тиреоидного статуса. В отечественной практике оценка проводится по уровню ТТГ на 5-й день жизни.

· **Вторичный г.** развивается при поражении гипоталамо-гипофизарной системы с недостаточным выделением тиролиберина и ТТГ и последующим снижением функций щитовидной железы.

Этиология.

· **Первичный г.** † Хронический аутоиммунный тиреоидит (болезнь *Хасимото*) — наиболее частая причина. † Идиопатическая атрофия щитовидной железы. Нередко выявляют антитиреоидные АТ, что позволяет считать это заболевание атрофической формой хронического тиреоидита. † Лечение диффузного токсического зоба. Частота может достигать 50% у больных, получавших лечение радиоактивным йодом. Г. также возникает после субтотальной тиреоидэктомии или применения антитиреоидных средств. † Дефицит йода. † Феномен *Вольфа—Чайкоффа.*

· **Вторичный г.** может быть вызван любым из состояний, приводящих к гипопитуитаризму.

Генетические аспекты. · Кретинизм (врождённая микседема) — тяжёлый наследуемый г., проявляющийся в детском возрасте (#218700, мутация гена ТТГ *TSHB*, 1p13, ρ; или *275120, мутация гена тиролиберина *TRH*, 3p, ρ). Характерны отставание в умственном развитии и замедление физического развития и роста. Ранние распознавание и лечение позволяют предотвратить необратимые умственные и физические нарушения. · Первичный г. может быть компонентом типа аутоиммунного полигландулярного синдрома типа II.

Факторы риска: пожилой возраст, аутоиммунные заболевания.

Проявления.

· Слабость, сонливость, утомляемость, замедление речи и мышления, постоянное чувство холода вследствие снижения эффекта тиреоидных гормонов на ткани и замедления обмена. · Одутловатость лица и отёки конечностей, не оставляющие ямки при надавливании, вызваны накоплением слизистого, богатого мукополисахаридами вещества в тканях. Феномен обозначают термином «микседема», иногда употребляемого в качестве синонима тяжёлого г. · Изменение голоса и нарушения слуха вследствие отёка гортани, языка и среднего уха в тяжёлых случаях. · Прибавка массы тела отражает снижение скорости обмена, однако значительной прибавки не происходит, так как аппетит снижен. · ССС: снижение сердечного выброса, брадикардия, перикардиальный выпот, кардиомегалия, тенденция к снижению АД. · Лёгкие: гиповентиляция и плевральный выпот. · ЖКТ: тошнота, метеоризм, запоры. · Почки: уменьшение клубочковой фильтрации из-за сниженной периферической гемодинамики и повышенного уровня АДГ. · Кожа: выпадение волос, их сухость и ломкость, нередко желтушность кожных покровов из-за избытка циркулирующего β-каротина. · Периферическая нервная система: замедленные *ахилловы* и другие глубокие сухожильные рефлексы. · Зрение: периорбитальный отёк, птоз, аномалии рефракции. · Кровь: нормохромная (у детей гипохромная) нормоцитарная анемия и псевдогипонатриемия. Тенденция к гиперкоагуляции из-за повышения толерантности плазмы к гепа-

рину и увеличения уровня свободного фибриногена. · Нарушения менструального цикла: метроррагия или аменорея.

Лабораторная диагностика. · Сниженные концентрации общего T_4 и T_3 в сыворотке. · Сниженное поглощение T_3 и радиоактивного йода щитовидной железой. · Повышенная концентрация ТТГ в сыворотке — ранний и наиболее чувствительный признак первичного г., при вторичном г. — снижение концентрации ТТГ. · При тяжёлом г. — анемия, псевдогипонатриемия, гиперхолестеринемия.

Лечение

Препарат выбора — *L*-тироксин (левотироксин натрия). Лечение начинают при нормальном уровне ТТГ.

Течение и прогноз. · При раннем начале лечения прогноз благоприятный. · Без лечения возможно развитие микседематозной комы.

Примечания. · Г. впервые описал *В. Галл* в 1873 г. · Перед любым оперативным вмешательством больных следует привести в эутиреоидное состояние.

Гипофосфатазия — наследственная болезнь (р), обусловленная недостаточной активностью щелочной фосфатазы, характеризующаяся рахитоподобными изменениями скелета и выделением с мочой фосфоэтаноламина.

Гипофосфатемия — снижение уровня фосфатов в крови ниже 2,5 мг% (в норме 2,5–4,5 мг%).

Этиология. Г. может развиться в результате внепочечных или почечных потерь фосфата.

· **Внепочечные причины**.

† Дефицит в пище и потери через ЖКТ. ‡ Злоупотребление антацидами. Большие количества алюминий- или магнийсодержащих антацидов связывают фосфат, увеличивая его потери через ЖКТ, и могут служить причиной развития г. † Голодание. При длительном голодании распад клеток приводит к высвобождению фосфата во внеклеточную жидкость. Однако количество фосфата в оставшихся интактных клетках сохраняется на уровне нормальных величин. Так как потеря свободного внеклеточного фосфата с мочой и калом превышает поступление с пищей, развивается отрицательный баланс фосфата. Хотя г. возникает не сразу, при восстановлении полноценного питания может развиться выраженный дефицит фосфата, так как происходит стимуляция потребления фосфата за счёт пролиферации клеток и синтеза макромолекул.

† Перераспределение фосфата в организме. ‡ Гликолиз. Любое состояние, сопровождающееся усилением гликолиза в клетках, вызывает накопление органических фосфатных соединений в виде фосфорилированных углеводных групп при одновременном уменьшении внутриклеточного органического фосфата. По мере диффузии фосфата в клетки падает уровень фосфата сыворотки, что приводит к г. Уменьшение за счёт этого механизма внутриклеточного неорганического фосфата может оказаться решающим и привести к истощению запасов АТФ. При тяжёлом истощении фосфата дефицит АТФ может стать причиной дисфункции клеток. ‡ Респираторный алкалоз. Гипервентиляция приводит к уменьшению содержания фосфата в сыворотке из-за повышенного потребления его клетками. Быстрое повышение pH клеток стимулирует внутриклеточный гликолиз. ‡ Сепсис. Г. — признанный спутник грамотрицательного сепсиса и может сосуществовать с г., обусловленной респираторным алкалозом. ‡ Адреналин также стимулирует потребление фосфата клетками. Этот эффект не зависит от утилизации фосфата клетками, обусловленного инсулинрегулируемым гликолизом или другими изменениями метаболизма глюкозы.

· **Почечные причины**.
† Избыток ПТГ. Любое состояние, сочетающееся с нормальной функцией почек, но повышенным уровнем ПТГ, может вызвать усиление выведения фосфата почками. Это нарушение может наблюдаться при первичном гиперпаратиреозе, а также при различных состояниях с вторичным гиперпаратиреозом. † Первичные дефекты почечных канальцев. Цистиноз, отравления тяжёлыми металлами, множественная миелома, СКВ и болезнь *Уилсона* могут сочетаться с генерализованными дефектами проксимальных почечных канальцев и усилением выведения фосфата почками. † Специфические дефекты транспорта фосфата обозначают как *гипофосфатемический витамин D-резистентный рахит*, который может быть семейным или спорадическим, в виде детского и взрослого вариантов. При любом из этих состояний снижение транспорта фосфата в проксимальных канальцах вызывает чрезмерное выведение фосфата почками. † Глюкозурия. Фосфат и глюкоза конкурируют за транспорт в проксимальных почечных канальцах. Все глюкозурические состояния сопровождаются избыточным выведением фосфата почками.

· **Генетические аспекты**.
† Витамин D-резистентный рахит. ‡ Х-сцепленная форма (тип I, *307800; тип II #307810; оба типа — ♓ доминантное). Характерны прогрессирующие анкилозы суставов (в том числе анкилозирующий спондилит), нефрокальциноз, уменьшенное кишечное всасывание фосфатов, снижение слуха, г. Нет гипокальциемии, миопатий, гипокальциемии. ‡ Рецессивная форма (241520, ρ). ‡ Доминантная форма (193100, ♈).
† Гипофосфатемические формы рахита. ‡ Гиперкальциурический рахит (*241530, ρ): нефролитиаз, чрезмерное выведение фосфата почками, отставание в росте. ‡ Гипофосфатемическая болезнь костей (146350, возможно, то же, что и доминантная форма витамин D-резистентного рахита).

Проявления
· *Расстройства ЦНС*. Дефицит АТФ в клетках может вызвать заторможенность, кому и судорожные припадки. Возникают также периферическая невропатия и синдром *Гийена—Барре*.
· *Гематологические нарушения*: гемолитическая анемия, обусловленная истощением клеточного АТФ и нарушением целостности мембраны (встречается редко).
· *Мышечные нарушения* — дисфункция скелетной мускулатуры, обусловленная дефицитом АТФ. Острый некроз скелетных мышц может возникать, в частности, у алкоголиков с острой г. Иногда наблюдают паралич дыхательной мускулатуры и дыхательную недостаточность.
· *Изменения костей*. При хронической г. — повышенная резорбция костей с нарушением их минерализации.
· *Сердечные нарушения*. У больных с тяжёлой г. происходит угнетение функции сердца.

Диагностика. Уровень фосфата мочи, превышающий 100 мг/л, свидетельствует об избыточном выведении фосфата почками. При низком содержании фосфата мочи предполагается индуцированное антацидами снижение фосфата или повышенное потребление фосфата клетками. Инфузия глюкозы — причина г. у большинства госпитализированных больных.

Осложнения. Наибольшую опасность при г. представляет неосторожное введение фосфата в/в. Острая гипокальциемия, обусловленная образованием фосфата кальция, может привести к шоку, острой почечной недостаточности и смерти. По этой причине в/в введение фосфата осуществляют, если специфические клинические симптомы обусловлены исключительно г.

Гирсутизм — избыточное оволосение по мужскому типу у женщин, выражающееся появлением усов и бороды, ростом волос на туловище и конечностях.

Гистамин — 4-(2-аминоэтил)-имидазол — продукт декарбоксилирования гистидина; мощный стимулятор секреции соляной кислоты в желудке, важнейший медиатор немедленных аллергических реакций и воспаления, вызывает сокращение ГМК, бронхоконстрикцию, сосудорасширяющее (для капилляров и артериол) действие, отёк и стимуляцию афферентных нервов; рецепторы г. — H_1, H_2; г. действует в ходе IgE-зависимых реакций, что опосредуется рецепторами H_1.

Гистиоцит — оседлый макрофаг.

Гистиоцитоз. **1**. Появление оседлых макрофагов в крови или других тканях при различных патологических процессах. **2**. Общее название группы болезней неясной этиологии, сопровождающихся эндогенными нарушениями метаболизма и накоплением в оседлых макрофагах продуктов нарушенного обмена (например, болезнь *Хэнда–Шюллера–Крисчена*, эозинофильная гранулёма).

Гистологический элемент, см. «Элементы гистологические».

Гистоплазмоз — вызываемая *Histoplasma capsulatum* инфБ, начинающаяся с пневмонии, клинически напоминает первичный лёгочный туберкулёз. В дальнейшем возникают очаги в лёгких или генерализация процесса, лихорадка, истощение, спленомегалия, лейкопения. ⇔ *Дарлинга* болезнь ⇔ *Дарлинга* цитомикоз.

Глаукома — заболевание глаза с повышением внутриглазного давления, экскавацией и атрофией зрительного нерва, приводящее к дефекту поля зрения.

Закрытоугольная г. — г., при которой возникает блокада радужно-роговичного угла передней камеры глаза корнем радужки или гониосинехиями.

Гликогенозы — группа наследственных заболеваний, вызванных недостаточностью одного или нескольких ферментов, вовлечённых в синтез и распад гликогена, и характеризующихся накоплением патологических количеств или типов гликогена в тканях. Симптоматика возникает вследствие накопления гликогена или его промежуточных метаболитов или из-за недостатка конечных продуктов распада гликогена, особенно глюкозы. Различия в степени тяжести и возрасте начала клинических проявлений вызваны вовлечением различных изоферментов или других компонентов повреждённых ферментных систем. **Частота** всех форм болезней накопления гликогена — 1:40 000 населения. **Лечение**. · Ограничение анаэробной нагрузки уменьшает мышечные симптомы типов V и VII. · При типе VIII рекомендуют ограничение физической нагрузки и обильное питьё. · При типах 0, I и III — предотвращение гипогликемии и молочного ацидоза назначением дробных доз углеводов, что позволяет поддержать нормальные уровни глюкозы крови, предупредить развитие молочного ацидоза, гиперурикемии и гиперлипидемии. Кроме того, используют непрерывную подачу высокомолекулярных декстранов через эндоназальный зонд. Аллопуринол назначают для профилактики подагры и уратных камней почек. · Эффективных методов лечения других типов нет.

0 типа г. (*240600, 12p12.2, ген *GYS2* [138571], ρ) — недостаточность гликоген синтетазы (КФ 2.4.1.11) печени. Проявления: гипогликемия и гиперкетонемия натощак, судороги, гипергликемия и гиперлактатемия после приёма пищи.

Ia типа г. (232200, 17q21, ℜ) — недостаточность глюкозо-6-фосфатазы (КФ 3.1.3.9), приводящая к избыточному накоплению гликогена нормальной химической структуры (особенно в печени и почках). Наблюдают значительно чаще других г. Проявления: гипогликемия, артериальная гипертензия, задержка роста, позднее половое созревание.

Ib типа г. (232240, ρ) — мутации гена — транспортёра глюкозо-6-фосфата (*602671, 11q23.3). Проявления: диарея, плохой аппетит, болезнь *Крона*, хронические ос-

теомиелиты, перианальные абсцессы, нейтропения, гипохромная анемия, тромбоцитопения, вторичный амилоидоз, протеинурия, гиперлипидемия.

Ic типа г. (232240, р) — дефект транспортёра глюкозо-6-фосфата (*602671, 11q23.3). Проявления: гипогликемия, артериальная гипертензия, протеинурия, гематурия, почечная недостаточность, центральный гломерулосклероз, задержка роста и полового созревания, опухоли печени (аденомы, печёночно-клеточная карцинома, гепатобластома), увеличение печени, хронический панкреатит, ксантомы, ангиомы кожи, подагрические тофусы, подагрический артрит, лёгочная артериальная гипертензия. Синонимы: *фон Гирке* болезнь, нефромегалический гликогеноз, *Гирке–ван Кревельда* синдром, *Гирке–ван Кревельда* болезнь.

IIa типа г. (232300, 17q25.2-q25.3, ген *GAA*, р) — дефицит лизосомной α-1,4-глюкозидазы (КФ 3.2.1.20), приводящий к избыточному накоплению гликогена нормальной химической структуры в сердце, скелетных мышцах, печени, мозге. Проявления: кардиомиопатия, кардиомегалия, артериальная гипотензия, миотония, мышечная слабость, утомляемость, дыхательная недостаточность, одышка, аневризмы мозговых артерий, смерть на первом году жизни. Синоним: *Помпе* болезнь.

IIb типа г. (232300, р). Проявления: слабость проксимальных мышц, гипертрофическая кардиомиопатия, сердечная недостаточность, АВ-блокада, умственная отсталость. Синонимы: болезнь *Антополя*, болезнь *Данона* (300257, дефект лизосомного белка *LAMP2*).

III типа г. (*232400, 1p21, ген *AGL*, *GDE*, р) — недостаточность амило-1,6-глюкозидазы (КФ 3.2.1.33), приводящая к накоплению гликогена ненормальной структуры с короткими внешними цепями в печени и мышцах. Проявления: миопатия, увеличение печени, гипогликемия, кетоацидоз, мышечная слабость с атрофией мышц, *ангельское* лицо, гипертрофия желудочков на ЭКГ. Синонимы: *Кори* болезнь, *Форбса* болезнь, лимитдекстриноз.

IV типа г. (*232500, 3p12, ген *GBE1*, р) — недостаточность ветвящего фермента (КФ 2.4.1.18), приводящая к накоплению гликогена ненормальной структуры с длинными цепями в печени, почках, мышцах и других тканях. Проявления: цирроз печени, портальная гипертензия, печёночная недостаточность, гипогликемия, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, миопатия, тазово-плечевая мышечная дистрофия, смерть до 4-летнего возраста. Синонимы: болезнь *Андерсен*, амилопектиноз.

V типа г. (*232600, 11q13, ген *PYGM*, р) — дефект амилофосфорилазы (КФ 2.4.1.1), вызывающий накопление гликогена нормальной химической структуры в мышцах. Проявления: слабость и атрофия скелетных мышц, мышечные боли при нагрузке, миоглобинурия. Синонимы: *МакАрдла–Шмида–Пирсона* болезнь, миофосфорилазная недостаточность, *МакАрдла* болезнь.

VI типа г. (*232700, 14q21-q22, ген *PYGL*, р) — недостаточность амилофосфорилазы (КФ 2.4.1.1) в печени, приводящая к накоплению гликогена нормальной структуры в гепатоцитах и лейкоцитах. Проявления: увеличение печени, кетоз, гипогликемия, задержка роста. Синонимы: *Гирса* болезнь, гепатофосфорилазная недостаточность.

VII типа г. (*232800, 12q13.3, ген *PFKM*, р) — миопатии и увеличение печени, обусловленные недостаточностью фосфофруктокиназы (КФ 2.7.1.11). Проявления: миопатия, увеличение печени, слабость мышц, мышечные подёргивания, гемолиз, лёгкая полицитемия, ретикулоцитоз, умеренная желтуха, жёлчнокаменная болезнь. Синоним: *Томсона* болезнь.

VIII типа г. (*306000, Xp22.2-p22.1, ген *RNAA2*, *RNA*; *311870, Xq12-q13, ген *RNAA1*, ♂) — недостаточность киназы фосфорилазы (КФ 2.7.1.38) в мышцах. Клини-

ческие и биохимические расстройства исчезают с возрастом, у большинства взрослых пациентов заболевание протекает бессимптомно. Проявления: увеличение печени, задержка роста, почечный канальцевый ацидоз. Лабораторные данные: недостаточность печёночной киназы фосфорилазы (РНК); мышечная киназа фосфорилазы в пределах нормы; повышенное содержание глутамат-пируват и глутамат оксало-ацетат трансаминаз; гиперхолестеринемия; гипертриглицеридемия; кетонемия на фоне голодания; гиперлактацидемия или гиперурикемия отсутствует. Синонимы: фосфофруктокиназная недостаточность, *Таруи* болезнь.

VIIIb типа г. (261740, ρ) — крайне редкая форма недостаточности фосфофруктокиназы (КФ 2.7.1.38), ограниченная мышцей сердца.

VIIIc типа г. (*261750, ρ) — недостаточность фосфофруктокиназы (КФ 2.7.1.38) в печени и мышцах. Проявления: увеличение печени, диарея, задержка роста, гипотония мышц, умеренная слабость. Лабораторные данные: недостаточность фосфофруктокиназы в печени и мышцах с накоплением гликогена.

Гликозиды сердечные — соединения типа эфиров (гидролизуются на сахара и агликоны) с кардиотонической активностью (укорочение систолы и усиление сокращения, удлинение диастолы, угнетение проводящей функции). Существуют г.с. растительные (препараты наперстянки, горицвета, строфанта, ландыша, желтушников), полу- и полностью синтетические. Механизм действия — угнетение Na^+,K^+-АТФазы сарколеммы.

Глицинемия (болезнь гликоколовая, глициноз) — наследственная болезнь, обусловленная нарушением обмена глицина и сопровождающаяся повышенным содержанием глицина в крови и моче, а также кетоацидозом. Проявления зависит от наличия или отсутствия кетоза. **Примечание**. Мультиферментная система катаболизма глицина (КФ 2.1.2.10) содержит не менее 4 белков (P, H, T и L). Основная масса больных с глицинемией имеет дефект Р-белка (пиридоксальфосфатзависимая глицин декарбоксилаза).

Глобулин антигемофильный человека, см. «Фактор антигемофильный».

Глутарацидурия — наследственное метаболическое нарушение, развивающееся вследствие недостаточности глутарил-КоА дегидрогеназы (*231670, КФ 1.3.99.7), флавопротеин-убихинон оксидоредуктазы (231675, КФ 1.5.5.1) или других дефектов флавопротеинов (231680). Клинически характерны прогрессирующий метаболический ацидоз, дистония, атетоз, парезы и бульбарные параличи, отставание в развитии, печёночно-клеточная недостаточность, энцефалопатия вследствие глиоза и гибели нейронов в базальных ганглиях.

Глюкагон синтезируют α-клетки островков *Лангерханса*. Г. расценивают как антагонист инсулина, г. стимулирует гликогенолиз и липолиз, что ведёт к быстрой мобилизации источников энергии (глюкоза и жирные кислоты). Основные мишени г. — гепатоциты и адипоциты. Рецептор г. расположен в плазмолемме клеток-мишеней, связывает только г. и посредством G-белков активирует аденилатциклазу. Секрецию г. подавляет глюкоза. Мутация гена г. приводит к выраженной гипогликемии. Мутация гена рецептора г. приводит к развитию одной из форм ИНСД.

Глюкокортикоиды. Основной г., секретируемый надпочечниками, — кортизол. Другие г.: кортизон, кортикостерон, 11-дезоксикортизол и 11-дезоксикортикостерон. АКТГ — основной регулятор синтеза г. Для синтеза и секреции кортиколиберина, АКТГ и кортизола характерна выраженная суточная периодичность. При нормальном ритме сна увеличение секреции кортизола наступает после засыпания и достигает максимума при пробуждении. Г. находятся в крови в виде восстановленных ди- и тетрагидропроизводных. Более 90% г. циркулирует в крови в

связи с белками — альбумином и связывающим кортикоиды глобулином (транскортин). Около 8% кортизола плазмы — активная фракция. Время циркуляции определяется прочностью связывания с транскортином (время полужизни кортизола — до 2 ч, кортикостерона — менее 1 ч). Модификация липофильного кортизола осуществляется преимущественно в печени, формируются конъюгаты с глюкуронидом и сульфатом. Модифицированные г. — водорастворимые соединения, способные к экскреции. Конъюгированные формы г. секретируются с жёлчью в ЖКТ, из них 20% теряется с калом, 80% всасывается в кишечнике. Из крови 70% г. экскретируется с мочой. **Функции** г. разнообразны: г. *стимулируют* образование глюкозы в печени путём увеличения скорости глюконеогенеза (синтез ключевых ферментов) и стимуляции освобождения аминокислот (субстратов глюконеогенеза) в мышцах; синтез гликогена *усиливается* за счёт активации гликогенсинтетазы. В конечностях *усиливается* липолиз, липогенез *усиливается* в других частях тела (туловище и лицо); эти дифференциальные эффекты придают больным (например, при синдроме *Кушинга*) характерный внешний вид. Белки и нуклеиновые кислоты: анаболический эффект в печени, катаболический эффект в других органах. В высоких дозах г. выступают как иммунодепрессанты (применяют для предупреждения отторжения трансплантированных органов, при *myasthenia gravis*). Г. имеют выраженный противовоспалительный эффект. Г. при длительном применении *ингибируют* синтетическую активность фибробластов и остеобластов, в результате развиваются истончение кожи и остеопороз. Длительное применение г. поддерживает катаболизм мышц, что приводит к их атрофии и мышечной слабости. Введение г. может уменьшить отёк слизистой оболочки воздухоносных путей. **Гиперкортицизм** (синдром *Кушинга*) возникает в результате значительного повышения содержания г. в крови. **Гипокортицизм** — пониженная секреция адренокортикоидов — может быть вызван первичной надпочечниковой недостаточностью (болезнь *Аддисона*) или отсутствием стимуляции коры надпочечников АКТГ (вторичная надпочечниковая недостаточность). **Рецептор** глюкокортикоидов — фактор транскрипции, полипептид с M_r 94 кД из семейства онкогенов *erb-A*.

Глюкостерома — доброкачественная (аденома), условно доброкачественная (адренокортикальная дисплазия) или злокачественная (карцинома) опухоль пучковой зоны коры одного из надпочечников, выделяющая преимущественно глюкокортикоиды и клинически проявляющаяся синдромом *Иценко—Кушинга*.

Гомозигота — клетка (или организм), содержащая два одинаковых аллеля в конкретном локусе гомологичных хромосом.

Гомойотермный — имеющий постоянную температуру (например, птицы и млекопитающие с постоянной температурой тела, почти не зависящей от температуры окружающей среды).

Гонадолиберин (люлиберин). Ген *LHRH* кодирует последовательность из 92 аминокислот для г. и пролактиностатина. Люлиберин — декапептид, его мишени — гонадотрофы, а пролактиностатина — лактотрофы передней доли гипофиза. Г. — ключевой нейрорегулятор репродуктивной функции, *стимулирует* синтез и секрецию ФСГ и ЛГ в продуцирующих гонадотрофы клетках, а пролактиностатин *подавляет* секрецию пролактина из лактотрофных клеток передней доли гипофиза. При недостаточности г. развивается синдром *Каллъмана* (аносмия у мужчин и женщин, мужской гипогонадизм). Рецепторы г. — трансмембранные гликопротеины, связанные с G-белком.

Гормон

Гипоталамические гг. В нейросекреторных нейронах гипоталамуса синтезируются рилизинг—гг., гг. задней доли гипофиза — АДГ, окситоцин (а также нейрофизины) и орексины.

Гонадотропные гг. К ним относятся гипофизарные ФСГ и лютропин, а также ХГТ плаценты. Гг., а также ТТГ — гликопротеины, состоящие из двух СЕ. α-СЕ всех четырёх гормонов идентична, β-СЕ различна.

Фоллитропин (фолликулостимулирующий гормон, ФСГ). СЕ этого гликопротеина кодируют разные гены: ген *FSHA* (118850, 6q21.1–q23) кодирует α-цепь, а ген *FSHB* (136530, 11p13) кодирует специфичную для ФСГ β-цепь. Протяжённая делеция, включающая ген *FSHB*, приводит к развитию WAGR-синдрома. Сдвиг рамки кодонов 61–86 вследствие замены первого нуклеотида и делеции второго и третьего кодона 61 GTG ([GTG, val] → [GAG, glu]) ведёт к экспрессии дефектного ФСГ (невозможность связывания с рецептором ФСГ). У женщины с этим генным дефектом (ρ) — первичная аменорея и отсутствие овуляции.

Регуляторы экспрессии. Гонадолиберин (люлиберин) *стимулирует* синтез и секрецию ФСГ и лютропина в базофилах (гонадотрофы) передней доли гипофиза. α-Ингибин — пептидный гормон, вырабатываемый зернистыми клетками фолликулов яичника и клетками *Сертоли* яичка, — *подавляет* секрецию ФСГ, взаимодействуя с мембранными рецепторами активина типа II.

Функции. У женщин ФСГ, как и ЛГ, существенно важен для регуляции овариального цикла. У мужчин мишени ФСГ — клетки *Сертоли* (регуляция сперматогенеза).

Рецептор ФСГ — трансмембранный гликопротеин, связанный с G-белком.

Лютропин (лютеинизирующий гормон, ЛГ). СЕ этого гликопротеина кодируют разные гены: ген *LHA* (118850, 6q21.1–q23) кодирует α-цепь, ген *LHB* (152780, 19q13.32) кодирует специфичную для ЛГ β-цепь. Известно несколько мутаций гена *LHB*. Последствия для носителей мутантного гена самые различные (разные формы гипогонадизма, гермафродитизма, евнухоидизм), что определяется не в последнюю очередь кариотипом носителя (при этом, как правило, молекула ЛГ иммунологически активна, биологически не функциональна).

Гонадолиберин (гонадолиберин) *стимулирует* синтез и секрецию ЛГ в ЛГ-гонадотрофах.

Функции. У женщин ЛГ — стимулятор эндокринной функции яичников. У мужчин ЛГ (стимулирующий интерстициальные клетки гормон) в клетках *Лейдига* яичек стимулирует синтез тестостерона.

Рецептор ЛГ и ХГТ — трансмембранный гликопротеин, связанный с G-белком, — кодирует ген *LHCGR* (152790, 2p21).

Патология. · Гипоплазия клеток *Лейдига* — следствие нескольких известных мутаций гена *LHCGR*. · Преждевременное половое созревание мальчиков — результат мутаций кодонов 1624–1741 экзона 11 гена *LHCGR*. · **Преждевременный пубертат.** Преждевременное изосексуальное половое созревание: девочки — менархе (первое менструальное кровотечение) до 8,5 лет, мальчики — маскулинизация до 10 лет. Причины далеко не всегда ясны, но в любом случае происходит увеличение секреции гипофизарных гонадотропинов. · **Недостаточность гонадотропинов** приводит, как правило, к гипогонадотрофному гипогонадизму. Причины недостаточности гонадотрофов многочисленны: гипопитуитаризм (пангипопитуитаризм), нервно-психическая анорексия, синдромы *Калльмана*, *Прадера–Вилли*.

Хорионический гонадотропин (ХГТ, ген *CGA* для α-СЕ ХГТ и ген *CGB* для β-СЕ ХГТ [118860, 19q13.32]) — гликопротеин, синтезируемый клетками трофобласта с 10–12-го дня развития. При беременности ХГТ взаимодействует с клетками жёлтого тела (синтез и секреция прогестерона).

Йодсодержащие гг. — тетрайодтиронин (T_4, тироксин) и трийодтиронин (T_3) — образуются в составе тироглобулина при йодировании тирозила (формируются

монойодтирозил и дийодтирозил). Затем тироглобулин расщепляется в фаголизосомах до реутилизируемых клеткой аминокислот, а из монойодтирозина и дийодтирозина образуются T_3 и T_4. Этот процесс, а также йодирование тирозина катализирует тиропероксидаза. Далее йодированные соединения выделяются из клетки. **Функции** й.гг. многочисленны. Например, T_3 и T_4 увеличивают обменные процессы, ускоряют катаболизм белков, жиров и углеводов, необходимы для нормального развития ЦНС, увеличивают ЧСС и сердечный выброс. Крайне разнообразные эффекты й.гг. на клетки-мишени (ими практически являются все клетки организма) объясняют увеличением синтеза белков и потребления кислорода. **Рецепторы** й.гг. относят к факторам транскрипции (трансформирующие гены *ERBA1* и *ERBA2*). Известно не менее 40 дефектов генов рецепторных полипептидов, приводящих на фоне различной выраженности гипо- и гипертиреоидизма к развитию различных синдромов нечувствительности к тиреоидным гормонам (кретинизм, гиперактивности синдром, периодическая тахикардия, затруднённое обучение, низкорослость, глухота и др.).

Женские половые гг., см. «Эстрогены», «Прогестины».

Мужские половые гг. — андрогены — тестостерон (см.) и дигидротестостерон (см.), дегидроэпиандростерон, андростендион и ряд других стероидов обладают слабой андрогенной активностью.

Паращитовидной железы г. — паратиреокрин (ПТГ).

Подобный ПТГ г. — полипептид, содержащий идентичные аминокислотные последовательности с ПТГ. Гиперкальциемия при злокачественных опухолях, вероятно, связана с ПТГ-подобными эффектами этого гормона.

Рилизинг-гг. (рилизинг факторы, от англ. *releasing hormone* (*releasing factor*)) — группа синтезируемых в нейронах гипоталамической области мозга гормонов, мишенями которых являются эндокринные клетки передней доли гипофиза (гонадолиберин [люлиберин], кортиколиберин, меланостатин, пролактиностатин, соматолиберин, соматостатин, тиролиберин).

Р—гг. и дофамин оказывают влияние на синтез и секрецию гормонов аденоцитами гипофиза (табл. п—03).

Таблица п-03. Гормоны гипоталамуса, аденогипофиза и их эффекты

Гипоталамический нейрогормон	Гипофизарный гормон	Эффект
ТТГ-рилизинг-гормон	ТТГ, пролактин	↑
Гонадолиберин	гонадотрофины, пролактин?	↑
Дофамин	гонадотрофины, ТТГ, пролактин	↓
Кортиколиберин	АКТГ	↑
Соматолиберин	СТГ	↑
Соматостатин	СТГ, ТТГ, АКТГ	↓

Роста гг. К этой группе относят гормон роста и хорионический соматомаммотрофин. Гены этих гормонов находится в хромосоме 17 (17q22-q24).

- **Гормон роста гипофизарный** (СТГ, соматотрофин [соматотропин], соматотрофный [соматотропный] гормон, ген *hGH-N*, 139250, 191 аминокислотный остаток, $C_{990}H_{1529}N_{263}O_{299}S_7$, мол. масса 22 124) нормально экспрессируется только в ацидофильных клетках (соматотрофы) передней доли гипофиза.

  Рекомбинантный СТГ ($C_{995}H_{1537}N_{263}O_{301}S_8$) содержит полную последовательность СТГ и N-концевой метионин. Для коррекции дефицита СТГ ранее применяли гормон, выделенный из гипофизов трупов человека. В настоящее вре-

мя в развитых странах используют только р.СТГ (например, генотропин). Поскольку источник р.СТГ практически не ограничен, открываются возможности для применения СТГ при низкорослости разного генеза. Например, получены обнадёживающие результаты при лечении девочек с синдромом *Тёрнера* и детей с идиопатической низкорослостью.

- **Хорионический соматомаммотрофин** (плацентарный лактоген, гены *CS-A* и *CS-B*) экспрессируется только в клетках синцитиотрофобласта (другими словами, гены принадлежат геному плода).

Регуляторы экспрессии СТГ. Соматолиберин *стимулирует* синтез и секрецию СТГ, соматостатин *подавляет* секрецию СТГ. На секрецию СТГ влияют физическая нагрузка, гипогликемия, аминокислоты (например, аргинин), β-адреноблокаторы, половые гормоны, ЛС (например, *l*-дофа, клонидин).

Суточная периодичность секреции СТГ. Пик приходится на третью и четвёртую фазы сна.

Функции СТГ.

СТГ — анаболический гормон, стимулирующий рост всех тканей.

Метаболические эффекты СТГ двухфазны. Начальная фаза (инсулиноподобный эффект): СТГ *увеличивает* поглощение глюкозы мышцами и жировой тканью, а также поглощение аминокислот и синтез белка мышцами и печенью. Одновременно СТГ угнетает липолиз в жировой ткани. Отсроченная фаза (антиинсулиноподобный эффект): через несколько часов происходят *угнетение* поглощения и утилизации глюкозы (содержание глюкозы в крови увеличивается) и *усиление* липолиза (содержание свободных жирных кислот в крови увеличивается).

Голодание. При голодании и недостаточном питании секреция СТГ увеличивается. В сочетании с другими гормонами (кортизол, адреналин и глюкагон) СТГ адаптирует организм к этим ситуациям путём поддержания уровня глюкозы крови и мобилизации жира как источника энергии.

Соматомедины (инсулиноподобные факторы роста). Эффекты СТГ опосредуют соматомедины. По этой причине диагностика недостаточности СТГ (например, существуют формы гипофизарной карликовости при нормальном уровне СТГ) требует определения в крови содержания не только СТГ, но и соматомединов.

Недостаточность СТГ: идиопатическая составляет большинство случаев дефицита СТГ. Обычно развивается вследствие патологии гипоталамуса, приводящей к дефициту соматолиберина. Мутации гена СТГ (первичная недостаточность) приводят к развитию различных форм недостаточности гипофизарного гормона роста (гипофизарная **карликовость**). Вторичная недостаточность может развиваться как следствие иной патологии: опухоли ЦНС (краниофарингиома, глиома, пинеалома), травмы, затронувшие гипоталамус или гипофиз хирургические вмешательства, облучение, инфекционная инфильтрация. Эмоциональная депривация в детском возрасте (скорее всего вследствие уменьшения секреции соматолиберина).

Избыток СТГ, как правило, развивается при СТГ-секретирующих аденомах. По завершении окостенения точек роста развивается акромегалия. У детей (до завершения остеогенеза) — гипофизарный гигантизм.

Рецептор СТГ относят (вместе с рецептором пролактина, интерлейкинов 2, 3, 4, 6, 7 и эритропоэтина) к семейству цитокиновых рецепторов. СТГ связывается также с рецептором пролактина.

Тимуса гг. Эпителиальные клетки вилочковой железы синтезируют пептидные гормоны тимозины, тимопоэтины, паратимозин.

Тимопоэтины (12q22). α-, β-, γ-Т. локализованы в ядре эпителиального каркаса тимуса, а также базальных кератиноцитов эпидермиса. Считают, что тт. стимулируют созревание протимоцитов в Т-клетки, но не влияют на их иммунологический репертуар, взаимодействуют с холинорецепторами, модифицируют секреторную активность гипофизарных кортикотрофов. Возможно, тт. — внутриклеточный регулятор архитектуры клеточного ядра. Фрагмент (аминокислотные остатки 32–36, тимопентин) т. применяют при некоторых первичных иммунодефицитах (например, при синдроме *Ди Джорджи*).

Паратимозин (17q12-q22) — полипептидный аналог α-протимозина. В то же время экспрессия п. (наибольшая в печени, мозге и почках) реципрокна экспрессии протимозина (наибольшая в тимусе и селезёнке).

Тимозины. *In vitro* тт. способствуют дифференцировке Т-лимфоцитов и появлению специфических рецепторов в их клеточной мембране, стимулируют выработку многих лимфокинов, в том числе ИЛ2, стимулируют продукцию Ig, способствуют созреванию Т-лимфоцитов, продукции лимфокинов и Ig.

α-Тимозины. Из α-протимозина образуется несколько БАВ, локализованных в разных органах.

β-Тимозины (Xq21.3-q22). Идентифицировано несколько полипептидов. β4-Т. индуцирует экспрессию терминальной дезоксинулеотидил трансферазы, ингибирует миграцию макрофагов, стимулирует секрецию гипоталамического люлиберина. Предполагают, что эффекты тимозинов реализуются посредством связывания с актинами различных клеток.

Тропный г. — г., клетками-мишенями которого являются другие эндокринные клетки (например, часть эндокринных клеток передней доли гипофиза синтезирует и секретирует в кровь АКТГ. Мишени АКТГ — эндокринные клетки пучковой зоны коры надпочечников, синтезирующие глюкокортикоиды).

Гранулёма — агрегат из Т-лимфоцитов, плазматических клеток, моноцитов и гигантских клеток; γ-ИФН, секретируемый Т-лимфоцитами, способствует образованию гигантских клеток в месте г.; г. характерна для хронического воспаления; образование г. — реакция организма, направленная на локализацию инфекции.

***Ашоффа–Талалаева* г.** — г., возникающая в интерстициальной ткани различных органов при ревматизме. В центральной части расположены пролиферирующие и гипертрофированные гистиоциты.

Гранулематоз *Вегенера* — редкое заболевание, часто со смертельным исходом; наблюдается в четвёртом и пятом десятилетиии жизни, характеризуется прогрессивным изъязвлением слизистой оболочки верхних дыхательных путей, гнойными выделениями из носа, ушей; закупоркой носовых ходов, иногда кровохарканьем, образованием инфильтративных процессов и каверн в лёгких, лихорадкой; в основе заболевания лежит (деструктивно-пролиферативный) васкулит с повреждением мелких сосудов (вероятно, иммунной природы). При г. в организме появляются аутоантитела против протеиназы 3 (миелобластин). ⇔ гранулёма злокачественная ⇔ г. неинфекционный некротический.

Гримаса сардоническая (лат. *risus,* смех + гр. *Sardinian* [Сардинский], или гр. *sardanios* [горечь], или *sardonios* [злобно-насмешливый]; предположительно по названию растения, характерного для острова Сардиния). Подобие оскала (углы рта оттянуты книзу и кзади с образованием морщин и складок кожи, брови и крылья носа приподняты, а челюсти крепко сжаты [тризм]), вызванное спазмом лицевых мышц, в особенности при столбняке.

Давление

Заклинивания д. — внутрисосудистое д., измеряемое в то время, когда тонкий катетер продвинут до полной окклюзии им мелкого кровеносного сосуда (или при пережатии путём раздувания небольшой манжеты).

В лёгочных капиллярах з. д. — непрямой показатель д. в левом предсердии, получаемый при заклинивании катетера в мелких лёгочных артериях, достаточном для полного блокирования кровотока позади него (тем самым определяют д. перед ним). ⇔ заклинивания лёгочной артерии д.

Онкотическое д. — д., которое возникает за счёт удержания воды в сосудистом русле белками плазмы крови.

Осмотическое д. — избыточное гидростатическое давление на раствор, отделённый от чистого растворителя полупроницаемой мембраной, при котором прекращается диффузия растворителя через мембрану.

Положительное в конце выдоха д. — техника, используемая в респираторной терапии, при которой д. в дыхательных путях поддерживается на таком уровне, чтобы лёгкие на выдохе не могли полностью освободиться от воздуха.

Пульсовое д. — колебание АД в артериях во время сердечного цикла. Разница между систолическим, или максимальным, и диастолическим, или минимальным, д. ⇔ пульсовое артериальное д.

Центральное венозное д. — д. крови внутри венозной системы в верхней и нижней полых венах, при измерении в норме составляющее от 4 до 10 см вод. ст. Оно снижается при циркуляторном шоке и уменьшении ОЦК, повышается при сердечной недостаточности и застое в системе кровообращения.

Эффективное гидростатическое д. — разница между гидростатическим давлением межклеточной жидкости (оно ниже атмосферного и равно в среднем 7 мм рт.ст.) и гидростатическим давлением крови в микрососудах. В норме э.г.д. составляет в артериальной части микрососудов 36–38 мм рт.ст., а в венозной — 14–16 мм рт.ст.

Дальтонизм, см. «Слепота цветовая».

Дегенерация гепатолентикулярная — наследственный дефект (*277900, мутация гена[ов], кодирующего транспортный белок меди, ρ), для которого характерны цирроз печени, дистрофические изменения в базальных ганглиях (в том числе в чечевицеобразном ядре), отложение пигмента зелёного цвета по периферии роговицы (кольцо *Кайзера–Фляйшера*), голубоватые полулуния на ногтях, стволовые и мозжечковые расстройства, экстрапирамидная ригидность, гиперкинезы, расстройства психики, гиперкальциурия, гиперфосфатурия. ⇔ болезнь (синдром) *Уилсона* ⇔ *Вестфаля–Уилсона–Коновалова* болезнь ⇔ дистрофия гепатоцеребральная ⇔ дегенерация лентикулярная прогрессирующая.

Дегидроэпиандростерон (3β-гидрокси-5-андростен-17-он) — предшественник андрогенов, его синтез происходит в пучковой и сетчатой зонах коры надпочечников. В дальнейшем из д. в клетках *Лейдига* яичка образуются андростендион и тестостерон.

Дезоксикортизол (11-) — 17,21-дигидрокси-4-прегнен-3,20-дион, соединение S.

Дезоксикортикостерон (11-) — 21-гидрокси-4-прегнен-3,20-дион, соединение B — преобладают минералокортикоидные эффекты.

Декстран — водорастворимый высокомолекулярный полимер(ы) глюкозы, продуцируемый *Leuconostoc mesenteroides* из сахарозы. ДД., растворённые в изотоническом растворе NaCl, используют для выведения из шока, в дистиллированной воде — для снятия нефротических отёков, а также как плазмозаменитель.

Делеция — тип хромосомной мутации, при которой утрачивается участок хромосомы; тип генной мутации, при которой выпадает участок молекулы ДНК; д. может составить от одного нуклеотида до целой хромосомы.

Делирий — галлюцинаторное помрачение сознания с преобладанием истинных зрительных галлюцинаций, зрительных иллюзий; сопровождается образным бредом, двигательным возбуждением ⇔ синдром делириозный.

Алкогольный д. — острый алкогольный психоз, протекающий в форме д., сопровождающегося аффектом страха, крупноразмашистым тремором, атаксией, потливостью, тахикардией, колебаниями АД, мышечной гипотонией, гиперрефлексией, а также субфебрильной температурой и нарушениями водно-солевого обмена. ⇔ белая горячка ⇔ *delirium tremens*.

Атропиновый д. — д. при отравлении алкалоидами группы атропина, сопровождающийся тремором тела, тикообразными или атетоидными движениями, атаксией, дизартрией, значительной и даже полной амнезией, а также другими признаками отравления.

Кокаиновый д. — острый психоз, возникающий при хроническом злоупотреблении кокаином, протекающий в форме д., отличающегося, кроме устрашающих зрительных галлюцинаций, также тактильными галлюцинациями, бессонницей и последующей амнезией.

Деменция — стойкое оскудение и упрощение психической деятельности, характеризующееся ослаблением познавательных процессов, обеднением эмоций и нарушением поведения. ⇔ слабоумие.

Дерматомиозит — заболевание из группы коллагеновых болезней, характеризующееся системным поражением поперечнополосатой и гладкой мускулатуры с нарушением двигательной функции, а также поражением кожи в виде эритемы и отёка, преимущественно на открытых участках тела. ⇔ *Вагнера* болезнь.

Десмолиз — растворение межклеточных мостиков, связывающих клетки росткового слоя эпидермиса; возникает при нарушениях процесса ороговения.

Десмопрессин — синтетическое производное АДГ — 1-(3-меркаптопропаноевая кислота)-8-*D*-АДГ [1-дезамино-8*D*-аргинин вазопрессин], $C_{46}H_{64}N_{14}O_{12}S_2$ — мощное антидиуретическое средство, стимулирует также освобождение фактора *фон Вилебранда*.

Дефект

Аполипопротеинов д. АпоЛП — белковая часть ЛП, формирующих ЛП высокой плотности (ЛПВП), ЛП низкой плотности (ЛПНП), ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) и хиломикроны плазмы. Известно 8 основных и несколько дополнительных типов апоЛП — A-I, A-II, A-IV, B, C-I, C-II, C-III, E и др. Дефекты генов, кодирующих апоЛП играют ключевую роль в развитии атеросклероза и многих других заболеваний.

· **A-I** (*107680, 11q23, ген *APOA1*, 21 аллель, ℜ) — основной компонент ЛПВП, концентрация в плазме — 1–1,5 мг/мл. АпоЛП A-I — кофермент лецитин-холестерин ацилтрансферазы, а также лиганд для рецепторов к ЛПВП. Стимулирует выход холестерина из клеток. Синтезируется в печени и тонкой кишке. Стабилизация $ПгI_2$ с участием ЛПВП и апоЛП A-I — защитный механизм, препятствующий агрегации тромбоцитов в месте повреждения сосудов, с чем может быть связана протективная роль ЛПВП при ИБС. Недостаточность апоЛП A-I проявляется низким уровнем ЛПВП. † Болезнь *Танжье*, или анальфалипопротеинемия. † Недостаточность лецитин-холестерин ацилтрансферазы. Клиника недостаточности: † Катаракта. † *Старческая дуга*. † Язва желудка или двенадцатиперстной кишки. † Амилоидоз печени. † Почечная недостаточность (наиболее распространённая причина смерти). † Сенсомоторная полиневропатия. † Раннее нарушение функций вегетативной нервной системы. † Атеросклероз коронарных артерий. † Приобретённая сердечная недостаточность. † Ксантелазмы. † Ксантома шеи. † Начало в 20–

40 лет. † Летальный исход после 7–12 лет болезни. Лабораторно: † Отложение амилоида. † Амилоидоз системный. † Гипертриглицеридемия со снижением ЛПВП без атеросклероза.

- **A-IV** (*107690, ген *APOA4*, 2 изоформы, выраженный полиморфизм, ℜ) входит в состав ЛПВП и хиломикронов. Влияет на метаболизм апоЛП A–I и B.
- **B** (*107730, 2p24–p23, ген *APOB*, около 20 дефектных аллелей, ℜ) — основной апоЛП хиломикронов, ЛПНП и ЛНОП. Содержится в плазме в двух основных формах — апоЛП B-48 и апоЛП B-100. Первый синтезируется исключительно в кишечнике, а второй (лиганд для рецептора ЛПНП) — в печени. B-100 отсутствует при некоторых типах абеталипопротеинемии. Клиника недостаточности: † ИБС. † Ксантомы кожи и сухожилий. † Прогрессирующая демиелинизация ЦНС. † Атаксия. † Акантоцитоз. † Стеаторея. Лабораторно: Гипобеталипопротеинемия. † Гиперхолестеринемия.
- **C-I** (*107710, 19q13.2, ген *APOC1*) находится в ЛПОНП, ЛПВП и хиломикронах.
- **C-II** (*207750, 19q13.2, ген *APOC2*, не менее 12 дефектных аллелей, ρ) — фактор активации ЛПЛазы. Клиника недостаточности: † Панкреатит. † Боль в эпигастрии. † Гепатоспленомегалия (реже, чем при недостаточности ЛПЛазы). † СД. † Ксантомы.
- **C-III** (*107720, 11q23, ген *APOC3*) содержится в ЛПОНП, ЛПВП и хиломикронах. Недостаточность проявляется гипертриглицеридемией. Носители гаплотипа 211 имеют меньший, а гаплотипа 222 — больший риск гипертриглицеридемии.
- **D** (*107740, 3p14.2–qter, ген *APOD*) относят к семейству липокалинов (например, ретинолсвязывающий протеин). Входит в состав ЛПВП, составляя 5% общих ЛПВП; функция неясна.
- **E** (*107741, 19q, ген *APOE*, выраженный полиморфизм, аллель ε4 связан с повышенным риском болезни *Альцхаймера*, ρ, псевдодоминирование) — транспортный белок липидов, находящихся в ЛПОНП, хиломикронах и продуктах их распада. Повышен у больных с гиперлипидемией типа III. В норме продукты распада хиломикронов и ЛПОНП быстро элиминируются из тканей внутренней среды рецептор-опосредованным эндоцитозом в печени. АпоЛП E — основной ЛП хиломикронов, связывающийся со специфическими рецепторами в гепатоцитах. АпоЛП E необходим для нормального катаболизма богатыми триглицеридами ЛП. Клиника недостаточности: † Повышенный риск и более ранний дебют ИБС. † Ксантомы. † Нарушение толерантности к глюкозе. Лабораторно: † Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия. † Нарушение клиренса хиломикронов и продуктов распада ЛПОНП.
- **F** (107760, ген *APOF*) — один из основных апоЛП плазмы. ЛП, содержащие апоЛП F, участвуют в транспорте и/или этерификации холестерина.
- **H** (*138700, 17q23–qter, ген *APOH*) участвует в процессах коагуляции и образовании антифосфолипидных АТ.
- **J** (*185430, 8p21, ген *APOJ*).
- **Lp(a)** (*152200, 6q27, ген *LPA*, выраженный полиморфизм, ℜ) связан с повышенным риском атеросклероза и его осложнениями — инфарктом миокарда и инсультом.

См. также «Атеросклероз», «Гиперлипидемия», «Гиперхолестеринемия».

Катаболизма лейцина д. Деградация лейцина происходит при участии многих ферментов. Наследственные дефекты (все ρ) ряда ферментов ведут к развитию ряда заболеваний.

- *Болезнь кленового сиропа* (недостаточность 3-метил-2-оксобутаноат дегидрогеназы липоамидной, КФ 1.2.4.4).
- Ацидемия изовалериановая (243500, КФ 1.3.99.10 изовалерил-КоА дегидрогеназа) типа IVA (IVD). Клинически: отставание в умственном, психическом и физическом развитии, судорожные припадки, рвота, гепатомегалия, гипоплазия красного костного мозга, характерный запах мочи. Возможен острейший метаболический ацидоз, особенно у новорождённых.
- β-Метилкротонилглицинурия (КФ 6.4.1.4, 3-метилкротонил-КоАкарбоксилаза). Клинически: общая слабость, задержка развития.
- 3-Метилглютаконилацидурия (250950, КФ 4.2.1.18, 3-метилглютаконил-КоА гидратаза). Клинически: хореоатетоз, спастические парапарезы, деменция, атрофия зрительного нерва.
- 3-гидрокси-3-метилглутарилацидурия (246450, КФ 4.1.3.4, 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА лиаза). Клинически: метаболический ацидоз, гипогликемия, ранняя смерть.

Комплемента д., см. «Комплемент».

Окисления жирных кислот д. Митохондриальное окисление жирных кислот — главный источник энергии для сокращения миокарда, при голодании и мышечной работе. Для ряда ферментов этой системы известны врождённые дефекты (все ρ), приводящие к нарушениям деятельности миокарда и других органов.

Карнитин-*о*-пальмитоил трансфераза (КФ 2.3.1.21, КПТ). Митохондриальное окисление длинноцепочечных жирных кислот последовательно осуществляют КПТ типа 1 (*600528, 11q, ген *CPT1*) наружной мембраны митохондрий и КПТ типа 2 (КПТ-2, *600650, 1p32, ген *CPT2*) внутренней мембраны. При дефекте гена *CPT1* (гораздо реже гена *CPT2*) развивается печёночная форма недостаточности фермента, дефект гена *CPT2* вызывает у взрослых миопатию (мышечная слабость, подёргивания, миоглобинурия), у новорождённых — фатальную печёночную форму (гипераммониемия, увеличенная активность сывороточных трансаминаз, гепатомегалия, некетотическая гипогликемия, кома). Для недостаточности КПТ типа 2 также характерна кардиомегалия.

Карнитин-ацилкарнитин транслоказа (*212138, КФ 3.1.1.28, ген *CACT*, ρ). Недостаточность фермента приводит к кардиомиопатии, сердечным блокадам, аритмиям, миопатиям, эпизодам ночного апноэ, гепатомегалии, гипогликемии, гипераммониемии.

Ацил-КоА дегидрогеназы (д.), осуществляют β-окисление в митохондриях.

- **Ацил-КоА д. короткоцепочечная** (*201470, КФ 1.3.99.2, ген *SCAD*). Известно два клинических фенотипа: генерализованное поражение новорождённых (ацидоз, рвота, прогрессирующая мышечная слабость) и хроническая миопатия взрослых.
- **Ацил-КоА д. среднецепочечная** (*201450, ген *ACADM*). Клинически: эпизоды метаболической гипогликемии, гипераммониемия, кома.
- **Ацил-КоА д. длинноцепочечная** (*201460, ген *ACADL*). Клинически: гепатомегалия, кардиомегалия, возможны остановка сердца, гипогликемия.
- **Ацил-КоА д. сверхдлинноцепочечная** (*201475, 17p11.2–p11.13, ген *VLCAD*). Клинически: гипокетотическая гипогликемия, поражение гепатоцитов, кардиомиопатия.

Длинноцепочечная 3-гидроксиацил-КоА д. (см. «Недостаточность ферментов»).

Изовалерил-КоА д. (см. «Дефекты катаболизма лейцина»).

Сапозинов д. (*176801, просапозин, 10q22.1, ген *PSAP*, известно около 10 дефектов, ℜ). Просапозин — гликопротеин, предшественник сапозинов A, B, C, D.

Сапозины активируют ряд ферментов обмена липидов в ЦНС, включая арилсульфатазу А.

Дефензины — естественные антибиотики полипептидной природы, вырабатываются в клетках позвоночных; антимикробный механизм действия связан со способностью д. формировать поры в цитоплазматической мембране микроорганизмов; β-д.-1 вырабатывается эпителиоцитами мочевыводящих путей и в меньшем количестве — трахеи и лёгких; β-д.-2 — кератиноцитами, в меньшем количестве эпителиоцитами трахеи и лёгких, экспрессируется также в эпителии почек, матки и слюнных желез. Д. эффективно убивают грамотрицательные бактерии (*E. coli, Pseudomonas aerugenosa*), дрожжи, а в более высоких дозах — и грамположительные бактерии (*Staphylococcus aureus*). Экспрессию β-д.-2 в кератиноцитах усиливают фактор некроза опухоли α (TNFα) и (в отличие от β-д.-1) значительно усиливают грамотрицательные и грамположительные бактерии и дрожжи *Candida albicans.*

Дефибрилляция — прекращение фибрилляции сердечной мышцы (предсердной или желудочковой) и восстановление нормального ритма. См. «Кардиоверсия».

Диабет. Термин «диабет» происходит от греческого слова *diabaino* (проходить сквозь, протекать) и относится к большой группе болезней, характеризующихся избыточным выделением из организма мочи. См. статьи «Диабет несахарный», «Диабет сахарный», «Диабет сахарный инсулинзависимый» «Диабет сахарный инсулиннезависимый».

Диабет несахарный (НД, *diabetes insipidus*) — нарушение водно-солевого баланса, характеризующееся неспособностью концентрировать мочу, несмотря на нормальный осмотический градиент в почках. Суточный диурез может достигать 10-15 л. Осмолярность мочи низка (около 100 мосмоль/л). Постоянная полиурия, моча имеет низкий удельный вес (<1005), сильная жажда. НД возникает при сниженной секреции АДГ (центральный несахарный диабет — ЦНД) либо невосприимчивости ткани почек к воздействию АДГ (нефрогенный несахарный диабет — ННД). При ННД преобладающий возраст — детский, преобладающий пол — мужской.

Этиология

- ЦНД. † Идиопатический ЦНД (50% случаев). † Повреждение гипоталамо-гипофизарной области возникает при черепно-мозговой травме, опухолях головного мозга и в результате нейрохирургических операций. † Редкие причины: саркоидоз, сифилис, болезнь *Хэнда—Шюллера—Крисчена* и энцефалит.
- ННД. † Врождённая или приобретённая патология почек (например, амилоидоз). † Гиперкальциемия приводит к повреждению эпителия почечных канальцев и снижению чувствительности рецепторов к АДГ. † Гипокалиемия уменьшает чувствительность рецепторов к АДГ. † Препараты лития блокируют стимулированный АДГ осмотический ток жидкости в собирательных трубочках.
- **Наследуемые формы** (разные варианты наследования множества генетических дефектов [Я, Х, р]).
  - НД нейрогипофизарный (#125700, 20p13, мутации генов *AVP*, *AVRP*, *VP*, Я). Клинически: гипертелоризм, укорочение и уширение носа, длинный губной желобок. Лабораторно: недостаточность АДГ, частичная недостаточность окситоцина и нейрофизинов.
  - НД гипофизарный (*304900, Х или Я). Клинико-лабораторно: гидронефроз, алкалоз, гипокалиемия, полиурия, полидипсия.
  - ННД (Х, развёрнутая клиника у мальчиков, частичный дефект у гетерозиготных девочек) обусловлен отсутствием ответа почек на АДГ (вследствие

либо дефекта рецептора АДГ, либо дефекта аквапоринов): **тип I** (ℵ, имеются и ℜ-формы) — следствие мутаций гена для рецептора АДГ; **тип II** (ρ) — следствие мутации гена аквапорина-2. При этом внутриклеточные везикулы, нагруженные аквапорином-2, не могут достичь апикальной мембраны и, следовательно, сформировать водные каналы.

- НИД (#222000, мутация гена аквапорина-2 (*AQP2*; 107777, ρ). Клинически: полидипсия, полиурия, никтурия, дилатация мочевого пузыря, мочеточников и почечных лоханок; гипертоническая энцефалопатия, кома. Лабораторно: гипостенурия, гипернатриемия, гиперосмолярность плазмы.
- НИД, тип I (304800, Xq28, гены *AVPR2*, *DIR*, *DI1*, *ADHR*, ℵ или ℜ) — отсутствие реакции почечных канальцев на АДГ, гипокалиемия, полиурия и полидипсия.
- НИД, тип II (*125800, ℵ или ℜ) — повышение индуцированной АДГ секреции цАМФ; возможный дефект аквапорина-2 (*AQP2*; 107777) — водного канала в собирательных трубочках.
- НИД в сочетании с умственной отсталостью (221995).

Проявления. · Полиурия (до 3–15 л в день). · Никтурия. · Жажда и увеличение потребления жидкости. · Симптомы дегидратации (сухость кожных покровов, тахикардия и гипотония, тошнота и рвота, судороги). · Психические нарушения (бессонница, эмоциональная лабильность, снижение умственной активности).

Лабораторная диагностика

- Измерение осмолярности плазмы помогает установить причину полиурии. † При НД (НИД) потерю жидкости считают первичной; осмолярность плазмы имеет тенденцию к повышению (280–310 мосм/кг). † При психогенной полидипсии первичным считают избыточное потребление жидкости; осмолярность плазмы понижается (255–280 мосм/кг).
- Оценка осмолярности и состава мочи. † При осмолярности мочи ниже 200 мосм/кг предполагают НД (НИД) или психогенную полидипсию. † При осмолярности мочи выше 200 мосм/кг предполагают осмотический диурез (например, при гипергликемии или хронической почечной недостаточности).
- Тест с дегидратацией рекомендуют до достижения часового повышения осмолярности мочи <30 мосм/кг в течение 3 последующих часов. При стабильной осмолярности мочи измеряют осмолярность плазмы, затем п/к вводят 5 ЕД АДГ или 2 мкг десмопрессина и через 1 ч ещё раз измеряют осмолярность мочи. † В норме при дегидратации происходит повышение осмолярности мочи более 280 мосм/кг, а при введении АДГ дальнейшего повышения не происходит. † При полном центральном НД повышение осмолярности мочи возможно только при последующем введении АДГ. † При частичном центральном НД повышение происходит в обоих случаях. † При НИД осмолярность мочи не повышается ни в одном из случаев.
- Инфузия гипертонического солевого раствора (2,5% раствор NaCl, вводимый в/в в течение 45 мин со скоростью 0,25 мл/кг/мин) после водной нагрузки (20 мл/кг в течение 30–60 мин) приводит к резкому снижению диуреза у здоровых лиц и больных психогенной полидипсией вследствие стимуляции секреции АДГ. Больные с НД (НИД) на этот стимул не отвечают.
- Исследование АДГ плазмы. При НИД АДГ может быть в пределах нормы. При НД и психогенной полидипсии концентрация АДГ снижена.

Лечение

- Диета. Ограничение белков, углеводы и жиры в достаточном количестве, ограничение поваренной соли до 5–6 г/сут (выдают на руки больному). В

рацион включают овощи, фрукты, соки, молоко, молочнокислые продукты; для утоления жажды рекомендуют фруктовые напитки, компоты.

- Адиуретин — 0,05–0,2 мл (1–4 капли) закапывают в полость носа 2–3 раза/сут.
- Хлорпропамид по 250–500 мг ежедневно. Эффективен у больных с частичной выработкой АДГ.
- Тиазидные диуретики уменьшают выделение мочи у больных с НД

Диабет сахарный (СД, *diabetes mellitus*) — синдром хронической гипергликемии, развивающийся вследствие абсолютного или относительного дефицита инсулина и проявляющийся также глюкозурией, полиурией, полидипсией, нарушениями липидного (гиперлипидемия, дислипидемия), белкового (диспротеинемия) и минерального (например, гипокалиемия) обмена и развитием осложнений.

- Абсолютный дефицит инсулина приводит к развитию инсулинзависимого СД (ИЗСД, или диабет типа I).
- Относительный дефицит инсулина (снижение чувствительности рецепторов инсулинзависимых тканей к инсулину) приводит к развитию инсулиннезависимого СД (ИНСД, или диабет типа II).

Частота СД: 5% населения — манифестный СД, дополнительно 5% — латентный СД.

Генетические аспекты. СД транзиторный новорождённых (*601410, 6q22–q23, дефекты генов *TNDM*, *DMTN*) — преходящая гипергликемия и глюкозурия у новорождённых (обычно в течение первых 6 мес жизни), обусловленная родовым стрессом, внутричерепной родовой травмой, токсикозом инфекционного характера или другими факторами, не связанными с поражением поджелудочной железы. Частота — 1:500 000 новорождённых. Синонимы: глюкозурия новорождённых, СД физиологический, мелитурия новорождённых, псевдодиабет.

Проявления. · Полиурия и полидипсия. · Полифагия. · Общая слабость. · Инфекционные и аутоиммунные поражения кожи (например, витилиго), влагалища и мочевых путей особенно часто встречают у нелеченых больных в результате возникающего иммунодефицита. · Нечёткость зрения вызвана изменениями светопреломляющих сред глаза вследствие осмотических нарушений.

Лабораторная диагностика основана на повышении концентрации глюкозы плазмы крови (ГПК).

- Содержание ГПК натощак постоянно превышает 140 мг% (7,7 ммоль/л).
- Уровень ГПК после еды может быть определён спустя 2 ч после стандартного завтрака или после приёма 75 г глюкозы. † Концентрация ГПК 140 мг% (7,7 ммоль/л) или выше говорит о нарушении толерантности к глюкозе, а величины 200 мг% (11 ммоль/л) или выше указывают на СД.
- Тест толерантности к глюкозе обычно назначают в спорных случаях. † После нормальной диеты (включающей не менее 150 г углеводов), соблюдаемой в течение 3 дней, пациент принимает 75 г глюкозы. Сразу же измеряют ГПК, а затем повторяют исследование через 30, 60, 90 и 120 мин (уровень ГПК при СД обычно превышает 11 ммоль/л).
- Глюкоза в моче появляется только после превышения *почечного порога* (примерно 180 мг% [9,9 ммоль/л]). † Характерны значительные колебания *порога* и склонность к повышению с возрастом; поэтому определение глюкозы в моче считают нечувствительным и ненадёжным. † Тест служит грубым ориентиром наличия или отсутствия значительной гипергликемии и в некоторых случаях используется для ежедневного наблюдения за динамикой СД.
- Уровень гликозилированного HbA_{1c} превышает 9–10%.

· Содержание С-пептида позволяет оценить функциональное состояние β-клеток. У больных ИЗСД этот уровень обычно понижен, у больных ИНСД — в норме или повышен, у больных инсулиномой — резко повышен.
· Концентрация иммунореактивного инсулина снижена при ИЗСД, в норме или повышена при ИНСД.
· Электролиты крови (возможна гипокалиемия).
· pH венозной крови (возможен метаболический ацидоз).
· Препараты, влияющие на результаты. Гипергликемию вызывают: † Гормональные препараты: адреналин, глюкагон, глюкокортикоиды, СТГ, эстрогены и прогестерон (в том числе в составе пероральных контрацептивов), тиреоидные гормоны. † Другие ЛС: тиазидные диуретики, фуросемид, диакарб, диазоксид, α-адреномиметики, блокаторы кальциевых каналов, дифенин, фенобарбитал, никотиновая кислота, циклофосфан, *L*-аспарагиназа, непрямые адреномиметики, НПВС, кофеин, сахаросодержащие сиропы, рыбий жир.

Лечение

· Общие цели. † Контроль и коррекция гипергликемии (нормализация уровня ГПК приводит к заметному уменьшению симптоматики). † Профилактика острых и отдалённых осложнений.
· Диета † Калораж при СД: белки — 20%, жиры — 30%, углеводы — 50% † Калькуляция диеты: ‡ Определяют идеальную массу тела по формуле: [***рост*** (***в*** **см**) **−** ***100***]. ‡ Определяют суточную потребность в калориях (в среднем 35 ккал/кг). ‡ Определяют суточное потребление белков, углеводов и жиров, исходя из суточного калоража. ‡ Суточное количество пищи делят на отдельные приёмы: 2/7 — завтрак, 4/7 — обед, 1/7 — ужин.
· Специфические рекомендации.

† ИЗСД. ‡ Основные цели диетического питания — обеспечение адекватного калоража для роста и физической активности, гарантия ежедневного равномерного приёма пищи (для адекватного соотношения введения инсулина и поступления углеводов). ‡ Инсулин — **препарат выбора** при ИЗСД.

† ИНСД. ‡ Основная цель в большинстве случаев — достижение идеальной массы тела больного за счёт ограничения калоража и регулярных физических упражнений. У значительной части больных, соблюдающих диетические рекомендации и достигших значительного уменьшения массы тела, восстанавливается нормогликемия. ‡ Пероральные гипогликемические ЛС — **препараты выбора** при ИНСД.

Осложнения. · Острые: диабетический кетоацидоз, гиперосмолярная некетоацидотическая кома, молочнокислая диабетическая кома, гипогликемия. · Отдалённые: диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая макроангиопатия, диабетическая невропатия.

Беременность отягощает течение СД. Гипергликемия повышает риск врождённых аномалий плода (диабетическая фетопатия).

Диабет сахарный инсулинзависимый (ИЗСД) — хроническое заболевание, вызванное абсолютным дефицитом инсулина вследствие недостаточной его выработки поджелудочной железой, приводящее к стойкой гипергликемии и развитию осложнений.

Частота — 15:100 000 населения. Преобладающий возраст — детский и подростковый.

Этиология и патогенез. Выделяют 2 подтипа ИЗСД.

· ИЗСД I_A возникает до 30 лет и обусловлен экзогенными факторами (связь с аутоиммунными заболеваниями отсутствует). † Вирусы эпидемического паротита, *Коксаки*, гепатита и цитомегаловирусы. † Токсины.

· ИЗСД I_B может возникать в любом возрасте; связан с врождённым дефектом Т-супрессоров, что приводит к нарушению иммунного надзора и опосредованной Т-лимфоцитами гибели β-клеток островков *Лангерханса* (наблюдается экспрессия β-клетками так называемого суперантигена — ретровируса?). Механизм повреждения — аутоиммунный (частое сочетание с аутоиммунными заболеваниями).

HLA-ассоциации. · Наличие одного из HLA-Аг (DR3 или DR4) увеличивает риск развития ИЗСД в 4 раза, двух — в 12 раз. · Наличие одного из HLA-Аг (B8 или B15) увеличивает риск развития ИЗСД в 2–3 раза, двух — в 10 раз. · Аг HLA-B15 и HLA-DR4 преобладают при ИЗСД I_A, а Аг HLA-B8 и DR3 — при ИЗСД I_B · HLA-Аг B7, A3, DW2 и DRW2 — защитные (т.е. риск развития ИЗСД у лиц с данными Аг ниже).

Факторы риска. · Наличие определённых HLA-Аг (см. выше). · Наличие специфического белка 64K, индуцирующего выработку АТ. · Семейный анамнез. · Сезонность: частота новых случаев возрастает осенью и зимой. · Искусственное вскармливание коровьим молоком.

Патоморфология. Воспалительные изменения с лимфоцитарной инфильтрацией вокруг островков *Лангерханса* и/или деструкцией островковых клеток.

Отличительные признаки. · Склонность к кетоацидозу. · Острое начало заболевания. · Похудание. · Нестабильность течения заболевания. · Неэффективность пероральных гипогликемических ЛС.

Лабораторные исследования — см. «Диабет сахарный».

Лечение

Режим. При выявлении ИЗСД — госпитализация в эндокринологическое отделение с применением комплексного лечения. Пожизненное амбулаторное наблюдение.

Диета. При определении толерантности к углеводам назначают диету № 9; больным, получающим большие дозы инсулина, назначают диету, близкую по составу к обычному рациону.

Тактика ведения. · Контроль гликемии. † Стремление добиться постоянной нормогликемии (у детей — 80–150 мг% [4,4–8,3 ммоль/л], у подростков — 65–110 мг% [3,6–6,05 ммоль/л]) часто приводит к возникновению гипогликемии. † Поддержание нормального уровня HbA_{1c} · Нормализация общего состояния. † Контроль роста, массы тела, полового созревания. † Наблюдение за уровнем липидов крови. † Контроль функций щитовидной железы.

Лекарственная терапия

· **Препарат выбора** — инсулин.

† **Препараты инсулина**: ‡ Инсулин из поджелудочной железы свиней и крупного рогатого скота практически вытеснен из медицинской практики инсулином человека, получаемым методами генной инженерии. ‡ Применяют препараты инсулина с быстрым (простой инсулин; начало действия — через 0,5–1 ч; длительность действия — 6–7 ч), промежуточным (начало действия — через 1,5–2 ч; длительность действия — 24 ч) и длительным (начало действия — через 4 ч; длительность действия — до 30 ч) действием, а также смеси из инсулинов различной длительности действия.

† **Осложнения инсулинотерапии**. ‡ Гипогликемия. ‡ Местные и системные аллергические реакции (крайне редко при введении инсулина человека). ‡ Инсулинорезистентность, обусловленная АТ, вызывается инсулинсвязывающими АТ сыворотки (IgG).

· **Препараты второго ряда** — иммунодепрессанты. Циклоспорин снижает скорость аутоиммунной деструкции β-клеток.

Течение и прогноз. · Начальная ремиссия со снижением потребности в инсулине и стабилизацией состояния обычно длится 3–6 мес, реже — до года. · Прогрессирование ИЗСД, как правило, постепенное, при наличии стрессов или других заболеваний — более быстрое. · Клинический прогноз. Увеличение продолжительности и повышение качества жизни связаны с тщательным наблюдением за содержанием уровня ГПК и адекватной инсулинотерапией.

Синонимы: юношеский диабет, сахарный диабет типа I.

Диабет сахарный инсулиннезависимый (ИНСД) — хроническое заболевание, вызванное относительным дефицитом инсулина (снижена чувствительность рецепторов инсулинзависимых тканей к инсулину) и проявляющееся хронической гипергликемией с развитием характерных осложнений. ИНСД составляет 80% всех случаев СД.

Частота: 300:100 000 населения. Преобладающий возраст: как правило, после 40 лет. Преобладающий пол — женский.

Факторы риска. Генетические факторы (см. ниже) и ожирение.

Генетические аспекты

· СД, тип II (*138430, 2q24.1, дефект гена глицерол-3-фосфат дегидрогеназы-2 *GPD2*) † Митохондриальная глицеролфосфат дегидрогеназа (КФ 1.1.99.5) расположена на внешней поверхности внутренней митохондриальной мембраны и катализирует однонаправленное преобразование глицерол-3-фосфата в дигидроксиацетонфосфат. † Митохондриальная глицерофосфат дегидрогеназа — ключевой компонент чувствительности к глюкозе β-клеток поджелудочной железы.

· СД, тип II (*138033, 17q25, дефект гена рецептора к глюкагону *GCGR*).

· Дефекты гена инсулинового рецептора. † ИНСД с акантозом кожи чернеющим (*147670, 19p13.2, дефект гена рецептора инсулина *INSR*, ℜ). Клинически: лепречаунизм, у молодых женщин — вирилизация, поликистоз яичников, гипертрофия клитора, нарушения менструального цикла; узкий череп; липодистрофия; гипертрофия конечностей; брахидактилия; экзофтальм; генерализованный гипертрихоз. Лабораторно: гиперпролактинемия и гипергликемия.

· Юношеский диабет с началом в зрелом возрасте — гетерогенная форма ИНСД, проявляющаяся до 25 лет (13% случаев ИНСД у европеоидов). † Юношеский диабет с началом в зрелом возрасте, тип 1 (125850, 20q13, дефект гена *MODY1*, ℜ). † Юношеский диабет с началом в зрелом возрасте, тип 2 (125851, дефект гена глюкокиназы *GCK*, ℜ). † Юношеский диабет с началом в зрелом возрасте, тип 3 (#600496, 12q24.2, дефекты генов *TCF1*, *HNF1A*, *MODY3*, ℜ).

Патогенез. · Снижение чувствительности тканей к инсулину приводит к гиперинсулинемии, усилению липогенеза и прогрессированию ожирения. · Патогенез артериальной гипертензии при ИНСД не вполне ясен. Известно, что гиперинсулинемия способствует реабсорбции натрия в почечных канальцах, повышает симпатическую активность, вызывает гипертрофию ГМК сосудов (за счёт митогенного действия) и увеличивает транспорт кальция в чувствительные к инсулину ГМК, однако гиперинсулинемия *per se* (например, при инсулиноме) недостаточна для повышения АД, что наводит на мысль об особой роли инсулинорезистентности в развитии артериальной гипертензии.

Отличительные признаки. · Постепенное начало заболевания. · Симптоматика выражена слабо (отсутствие склонности к кетоацидозу). · Частое сочетание с ожирением и артериальной гипертензией. · Конкордантность для однояйцовых близнецов составляет 100%.

Диагностика — см. «Диабет сахарный».

Лечение

Режим. · Регулярное амбулаторное наблюдение, кроме случаев с неотложными состояниями. · Регулярные физические упражнения повышают толерантность к глюкозе и уменьшают потребность в гипогликемических ЛС.

Диета № 9 — базовая терапия для больных с ИНСД. · Главная цель — снижение массы тела у пациентов с ожирением. · Основные рекомендации — употребление комплексных углеводов, снижение употребления жиров, умеренное потребление соли и алкоголя. · Соблюдение диеты часто приводит к нормализации метаболических нарушений при ИНСД.

Лекарственная терапия

Препараты выбора — пероральные гипогликемические ЛС. Пероральные противодиабетические препараты первого поколения (не следует применять у пациентов пожилого возраста и при почечной недостаточности): толбутамид (бутамид), толазамид (толиназе), хлорпропамид. · Пероральные противодиабетические препараты второго поколения: глибурид (глибенкламид), глипизид.

Альтернативные препараты: метформин, акарбоза.

Течение и прогноз. · Поддержание нормального уровня глюкозы может отсрочить или предотвратить развитие осложнений. · Обычно осложнения появляются через 10–15 лет после начала заболевания.

Синоним. СД типа II.

Диализ — отделение кристаллоидов от коллоидов (или молекул разной величины) в растворе при помощи полупроницаемой мембраны. Кристаллоиды проходят через мембрану, коллоиды — нет. ⇔ диффузия.

Диапедез (гр. *diapedesis* — проскакивание, проникновение) — выхождение форменных элементов крови через неповреждённые стенки капилляров и мелких вен.

Диастема — промежуток между верхними или нижними центральными резцами от 3 мм и более.

Диатез. **1.** Врождённая или конституциональная аномалия в виде предрасположенности к болезни или группе болезней. **2.** Предрасположенность к неадекватным реакциям на обычный стимул.

Дивертикул — выпячивание стенки полого органа (кишки, пищевода, мочеточника и др.), сообщающееся с его полостью.

***Меккеля* д.** — незаращённый эмбриональный желточный проток (аномалия развития подвздошной кишки) — расположен на противобрыжеечном крае подвздошной кишки на расстоянии 60–100 см от илеоцекального угла. Д.*М.* считают истинным дивертикулом, так как его стенка содержит все слои кишки; средняя длина — 5–7 см, но бывают дивертикулы и большего размера. Эпителий примерно одной трети дивертикулов относят к эпителиям железистого типа, способных вырабатывать соляную кислоту. Частота в популяции — 2–3%, 50% случаев — дети до 10 лет, у остальных манифестирует в возрасте до 30 лет. В 95% случаев протекает бессимптомно, клиническая картина возникает при присоединении осложнений.

Дигидротестостерон — (5α,17β)-17-дидроксиандростан-3-он — образуется в клетках *Лейдига* (около 100 мкг в сутки) и в ряде других органов (например, в простате, семенных пузырьках, до 300 мкг в сутки). Д. необходим для дифференцировки наружных половых органов (мошонка, половой член). Этот анаболический стероид запрещён законодательством ряда стран к применению (кроме диагностических целей).

Дизентерия — инфБ, вызываемая бактериями рода *Shigella*, с фекально-оральным механизмом передачи и преимущественным поражением толстой кишки.

Дизрупция, см. «Дисплазии».

Дизурия — общее название расстройств мочеиспускания, например в виде его болезненности или затруднения при опорожнении мочевого пузыря.

Дийодтирозин образуется при введении йода по двум позициям тирозила. Гормональной активностью, как и монойодтирозин, не обладает; оба соединения выделяются из фолликулярных клеток, но быстро захватываются обратно и дейодинируются.

Дилатация. 1. Физиологическое, патологическое или искусственное увеличение размеров полости, канала, кровеносного сосуда, отверстия. 2. Процесс дилатации.

Баллонная д. и стентирование. Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (баллонная д.) заключается в расширении суженного атеросклеротическим процессом участка венечной артерии миниатюрным баллоном под большим давлением при визуальном контроле во время ангиографии. Успех процедуры достигается в 95% случаев. При проведении ангиопластики возможны осложнения: смертность составляет 0,2% при одно-сосудистом поражении и 0,5% при многососудистом поражении, инфаркт миокарда возникает в 1% случаев, необходимость в аортокоронарном шунтировании появляется в 1% случаев. К поздним осложнениям относят рестенозы (у 35–40% больных в течение 6 мес после д.), а также появление стенокардии (у 25% пациентов в течение 6–12 мес). Параллельно с расширением просвета венечной артерии применяют стентирование — имплантацию в место сужения стентов (тончайших проволочных каркасов, предотвращающих рестеноз).

Диплоидный — содержащий двойной набор хромосом.

Дисбактериоз — изменение количественного соотношения и состава нормальной микрофлоры организма, характеризующееся уменьшением количества или исчезновением обычно составляющих её микроорганизмов, появлением и доминированием атипичных, редко встречающихся или несвойственных ей микроорганизмов.

Дисгенезия — общее название нарушений развития органов или тканей в ходе эмбриогенеза и в постнатальном периоде ⇔ дисплазия.

Дисглобулинемия — нарушение соотношения глобулинов крови. См. «Агаммаглобулинемия».

Дискератоз — патологическое ороговение отдельных клеток шиповатого слоя эпидермиса, сопровождающееся десмолизом.

Дискория («кошачий глаз») — щелевидный зрачок.

Дисплазия (*dysplasia*) — общее название нарушений развития органов или тканей в ходе внутриутробного развития и в постнатальном периоде — морфологические изменения, выходящие за пределы общепринятой нормы. Д. подразделяют на мальформации, деформации и дизрупции.

Деформации — ВПР, возникающие в результате механического воздействия на нормально формирующийся плод. К д. могут привести аномалии строения матки, маловодие, многоплодная беременность, фиброз матки, а также недостаточная подвижность плода (например, нервно-мышечные заболевания, аномалии внутриутробного расположения плода).

Дизрупции (разрушения) — ВПР, возникающие в нормально развивающихся органах под воздействием инфекционных агентов, механических повреждений (амниотические перетяжки) или сосудистой окклюзии.

Мальформации — ВПР, возникающие при неправильном формировании структур (проявления генных или хромосомных аномалий, многофакторные заболевания, эффект тератогенов).

Фибромускулярная почечных артерий д. — д. стенки почечной артерии за счёт соединительнотканных и мышечных её элементов; приводит к сужению просвета артерии и к вазоренальной гипертензии.

Диссоциация атриовентрикулярная. АВ-диссоциация обычно сопутствует другим нарушениям ритма сердца и не является самостоятельной патологией. Возникает при наличии двух независимых водителей ритма сердца: предсердия активируются импульсами из синусового узла, а желудочки — из АВ-соединения или из проводящей системы желудочков.

Дистихиаз — двойной ряд ресниц.

Дистония нейроциркуляторная (нейроциркуляторная триада) — артериальная гипотензия, брадикардия, гипотермия.

Дистрофия

Баллонная д. — д., характеризующаяся разрушением ультраструктур клетки с образованием в цитоплазме крупных вакуолей (баллонов) с низкой оптической плотностью.

Мышечная д.

Дюшенна д. — наследственная прогрессирующая (*310200, Xp21.2, ген *DMD* дистрофина, ♂ рецессивное) мышечная д., характеризующаяся началом в раннем возрасте, симметричной атрофией мышц в сочетании с сердечно-сосудистыми, костно-суставными и психическими нарушениями, злокачественным течением.

- Дистрофин локализован в плазматической мембране скелетных мышечных волокон и кардиомиоцитов.
- Преобладающий пол — мужской, тем не менее мышечные дистрофии *Дюшенна* и *Беккера* могут встречаться у девочек при кариотипе X0, мозаицизмах X0/XX, X0/XXX и структурных аномалиях хромосом.

Беккера д. — вариант мышечной д. *Дюшенна*. Имеет более доброкачественное течение.

Дисфазия — общее название нарушений речи любого происхождения.

Дисфибриногенемии (℞, *134820) — наследуемые аномалии фибриногенов. Выделяют различные типы в зависимости от основного дефекта, влияния на свёртываемость и имеющихся симптомов (прежде всего кровоточивость и тромбоз). Типы названы по городам, где впервые описаны (например, Лилль, Бергамо, Киото и др.).

Диурез форсированный — индуцированное приёмом диуретиков образование и выделение мочи с целью детоксикации.

Дифферон (гистогенетический ряд) — совокупность клеточных форм, составляющих ту или иную линию дифференцировки. Для д. характерны **ограничение проспективных потенций** (по мере дифференцировки происходит ограничение потенций клеток дифференцироваться в различных направлениях; например, если клетка-предшественница может дифференцироваться в трёх направлениях, т.е. участвовать в образовании трёх клеточных типов, то её непосредственный потомок может дифференцироваться только в двух направлениях и т.д.); **необратимость дифференцировки** (в нормальных условиях переход от более дифференцированного состояния к менее дифференцированному невозможен, т.е. соблюдается принцип необратимости дифференцировки. Это свойство дифферона часто нарушается при новообразованиях, наблюдается патологическая пролиферация клеток с нарушением контроля размножения и способности к построению нормальных тканевых и органных многоклеточных структур). В д. последовательно различают **стволовые клетки** → **клетки-предшественницы** → **зрелые клетки**, достигшие состояния окончательной (терминальной) дифференцировки.

- **Стволовые клетки** — самоподдерживающаяся популяция клеток, способных дифференцироваться в нескольких направлениях и формировать различные клеточные типы. Так, стволовые эпендимные клетки ЦНС дают начало разным

нейронам и глиоцитам. Стволовые клетки обладают высокими пролиферативными потенциями, но, как правило, делятся редко.

- **Клетки-предшественницы**. По мере дифференцировки их пролиферативные потенции постепенно уменьшаются. Выделяют наиболее раннюю стадию клеток-предшественниц — **коммитированные**, или **полустволовые,** клетки.
- **Зрелые клетки**. Ими заканчивается гистогенетический ряд.

ДНК

ДНК-диагностика (диагностика генная) — совокупность методов по выявлению мутаций, приводящих к наследственной патологии.

ДНК кодирующая (экзоны) — последовательности ДНК, транскрибирующиеся в транслируемую мРНК.

ДНК комплементарная (кДНК) — последовательность ДНК, полученная с помощью обратной транскриптазы с мРНК.

ДНК повторяющаяся — последовательности разной длины, существующие в геноме в виде многократно повторяющихся копий; составляет значительную часть генома.

ДНК-полимераза — фермент, осуществляющий комплементарный синтез (репликацию) ДНК.

ДНК рекомбинантная — молекула ДНК, «собранная» в пробирке при использовании сегментов ДНК из двух различных источников.

ДНК-тестирование (прогностическое, предсказательное) — проведение ДНК-анализа с целью установить его генетический «статус», который может привести к развитию наследственной болезни или болезни с наследственной предрасположенностью.

Долихостеномелия — длинные тонкие конечности.

Доминантный — признак или соответствующий аллель, проявляющийся у гетерозигот.

Допплерография — метод исследования с применением ультразвука и эффекта *Доплера*, позволяющий определять скорость кровотока и визуализировать потоки.

ДОФА (диоксифенилаланин). Эта аминокислота выделена из *Vicia faba L*, активна и применяется как антипаркинсоническое средство, её *L*-форма — леводопа (*L*-ДОФА, леводофа, 3-гидрокси-*L*-тирозин, *L*-дигидроксифенилаланин).

ДОФА-декарбоксилаза (ген *DDC*, 107930, 7p11, КФ 4.1.1.28) катализирует декарбоксилирование *L*-ДОФА; фермент участвует в синтезе дофамина, а также серотонина (из 5-гидрокситриптофана).

Дофамин, см. «Нейромедиаторы».

Дофамин-β-гидроксилаза (ген *DBH*, 223360, 9q34, КФ 1.14.17.1) катализирует образование норадреналина из дофамина и локализуется в синаптических пузырьках постганглионарных симпатических нейронов, секретируется из хромаффинных клеток и норадренергических терминалей вместе с норадреналином, её определение в крови предложено для оценки *симпатической* активности.

Дренирование постуральное — терапевтическое д., используемое при бронхоэктазах и абсцессе лёгкого путём расположения пациента с опущенным головным концом, чтобы трахея была ниже поражённого участка.

Дуга сенильная — стойкое помутнение роговицы дегенеративного характера, наблюдающееся в пожилом возрасте и имеющее форму дуги или кольца, расположенного концентрически относительно лимба. Развитие д. с. связано с нарушением липидного обмена.

Дыхание

Амфорическое д. (амфорический шум) — разновидность бронхиального д., характеризующаяся особым тембром, напоминающим звук, возникающий при

прохождении струи воздуха над узкогорлым сосудом. Выслушивается над крупными гладкостенными полостями в лёгком, содержащими воздух и небольшое количество жидкости и сообщающимися с бронхами.

Биотовское **д.** — прерывистое и беспорядочное чередование периодов апноэ с нормальной глубиной и частотой д. Наблюдается при органических поражениях мозга, расстройствах кровообращения, интоксикации, шоке и других тяжёлых состояниях организма, сопровождающихся глубокой гипоксией продолговатого мозга.

Бронхиальное д. характеризуется преобладанием длительности шума выдоха над длительностью шума вдоха и напоминает по тембру протяжно произносимый звук «х»; выслушивается при наличии крупных инфильтратов или полостей, при компрессии лёгкого, а в нормальных условиях только над гортанью, трахеей и крупными бронхами.

Везикулярное д. характеризуется нежным равномерным шумом на всём протяжении вдоха и коротким шумом в самом начале выдоха; в норме выслушивается над периферическими участками лёгких.

Внешнее д. — обмен газов в лёгких.

Куссмауля **д.** — редкие, но равномерные дыхательные циклы (шумный глубокий вдох, усиленный выдох) при нарушенном сознании. Указывает на тяжёлое состояние (например, при диабетической коме). ⇔ д. большое.

Чейна—Стокса **д.** — тип д. с постепенным увеличением глубины (и иногда частоты) до максимума с последующим снижением, приводящим к апноэ. Характерно для комы вследствие поражения дыхательного центра.

Ёмкость

Диффузионная ё. (или диффузионная способность) — показатель эффективности переноса газа из альвеол в лёгочный капиллярный кровоток.

Дыхательная ё. — см. «жизненная ё. лёгких».

Жизненная ё. лёгких (ЖЁЛ) — наибольший объём воздуха, который можно выдохнуть из лёгких после максимального вдоха. Сумма резервного, дополнительного и дыхательного объёмов (примерно 3700 мл) ⇔ респираторная ёмкость.

Общая ё. лёгких (ОЁЛ) — ё. вдоха плюс функциональная остаточная ё. Объём воздуха, содержащийся в лёгких в конце максимального вдоха. Эквивалентен жизненной ё. плюс остаточная ё.

Форсированная жизненная ё. лёгких (ФЖЁЛ) — жизненная ё., измеренная при выдохе, выполненном с максимальной скоростью, или максимальный объём воздуха, который может быть изгнан из лёгких путём выполнения выдоха с максимальным усилием.

Функциональная остаточная ё. (ФОЁ) — объём газа, остающийся в лёгких в конце нормального выдоха. Резервный объём выдоха плюс остаточный объём ⇔ функциональный остаточный воздух.

Жаба брюшная — приступ болей в животе, обусловленный дискинезией кишечника вследствие недостаточности его кровоснабжения при органической обтурации или при спазме мезентериальных артерий. Наиболее резко выражена ж. б. при тромбозе и тромбоэмболии мезентериальных сосудов.

Желтуха (*icterus*) — разной выраженности жёлтая окраска кожи, склеры и более глубоко расположенных тканей и экскреция жёлчных пигментов, содержание которых увеличено в сыворотке крови.

Ахолурическая ж. — ж. с повышенным содержанием свободного билирубина и отсутствием жёлчных пигментов в моче.

Врождённая негемолитическая ж. типа I, см. «Синдром *Криглера—Найяра*».

Гематогенная ж. (*устаревший термин*) — ж., возникающая из-за избыточного количества гемоглобина, высвобождаемого при любом процессе, вызывающем гемолиз эритроцитов ⇔ гемолитическая ж. ⇔ ж. надпечёночная.

Гемолитическая ж. — ж. вследствие интенсивного гемолиза эритроцитов. В крови повышено содержание непрямого билирубина, увеличено выделение стеркобилина и уробилина. **Этиология.** † Отравления веществами, вызывающими гемолиз (например, змеиным ядом, сульфаниламидами, мышьяковистым водородом). † Переливание несовместимой крови. † Гемолитическая болезнь новорождённых при резус-конфликтной беременности. † Приобретённая аутоиммунная гемолитическая анемия, возникающая вследствие повреждения эритроцитов аутоантителами с их последующим захватом клетками ретикулоэндотелиальной системы; обычно сопровождается увеличением селезёнки. † Наследственные гемолитические анемии: ‡ Микросфероцитарная анемия (болезнь *Минковского—Шоффара*) и овалоцитарная анемия, наследуемые по аутосомно-доминантному типу; ‡ Серповидно-клеточная анемия — наследственное заболевание, обусловленное наличием в эритроцитах патологического HbS (в условиях гипоксемии такие эритроциты приобретают серповидную форму); ‡ Талассемия (анемия гемолитическая мишеневидно-клеточная) — наследственная гемолитическая анемия, характеризующаяся нарушением синтеза глобина, наследуемая по рецессивному типу. † Транзиторная желтуха возникает у большинства здоровых новорождённых в первые дни жизни.

Гепатогенная ж. — ж., возникающая из-за заболеваний печени (в отличие от ж., возникающей вследствие изменений в крови). ⇔ ж. печёночная.

Гепатоцеллюлярная ж. — ж., возникающая при диффузном поражении, воспалении или недостаточности клеток печени. ⇔ ж. гепатическая ⇔ ж. гепатогенная ⇔ ж. печёночная ⇔ ж. паренхиматозная ⇔ ж. эпителиально-клеточная.

Злокачественная ж. — ж. с гипертермией и бредом, наблюдаемая при острой жёлтой атрофии и других деструктивных заболеваниях печени.

Лептоспирозная ж. — ж., вызываемая разными видами рода *Leptospira*. ⇔ лептоспироз желтушный ⇔ лептоспироз иктерогеморрагический ⇔ *Васильева* болезнь ⇔ *Васильева—Вейля* болезнь.

Механическая ж. Причины: препятствие к оттоку жёлчи в кишечник и обратное всасывание билирубина в кровь. Может быть следствием желчнокаменной болезни, опухолей жёлчных протоков и поджелудочной железы, паразитарных поражений печени, атрезии жёлчных протоков, повреждений жёлчных путей и т.д. ⇔ ж. ахолическая ⇔ ж. застойная ⇔ ж. подпечёночная ⇔ ж. постгепатическая ⇔ ж. резорбционная.

Необтурационная ж. Любая ж., не связанная с закупоркой желчевыводящих путей (например, гемолитическая ж. или ж. вследствие гепатита).

Новорождённых ж. 1. Умеренно выраженная временная ж. вследствие функциональной незрелости печени ⇔ *физиологическая* ж. (термин «*физиологическая желтуха*» не вполне правомочен для недоношенных детей, чаще используют термин «*гипербилирубинемия недоношенных*»). **2.** Тяжёлая и обычно фатальная форма ж., развивающаяся при непроходимости жёлчного протока, эритробластозе новорождённых, врождённом сифилитическом циррозе печени, септическом воспалении воротной вены ⇔ *Риттера* болезнь.

Обтурационная ж., см. «Желтуха механическая».

Паренхиматозная (печёночная, ретенционная) **ж.** Причина: нарушается выделение билирубина гепатоцитами в жёлчные пути, ж. вследствие недостаточного или избыточного образования в печени жёлчных пигментов.

† Свойственна инфекционным и токсическим заболеваниям с поражением паренхимы печени (острые инфекционные заболевания, интоксикации, токсикозы беременности).

† К этой же группе относят негемолитическую транзиторную гипербилирубинемию новорождённых — семейную болезнь новорождённых, обусловленную нарушением связывания билирубина из-за высокого содержания эстрогенов в сыворотке крови матери, ингибирующих действие соответствующих ферментных систем.

† Паренхиматозная ж. может быть наследственной: ‡ Нарушение транспорта билирубина из гепатоцитов в жёлчь (синдром *Дабина–Джонсона*). ‡ Недостаточность фермента глюкуронилтрансферазы — желтуха врождённая негемолитическая типа I (гипербилирубинемия негемолитическая с ядерной желтухой, синдром *Криглера–Найара*), проявляется с первых дней жизни выраженной желтухой с резко повышенным содержанием непрямого билирубина в крови, симптомами поражения ЦНС, недоразвитием зубной эмали. ‡ Желтуха врождённая негемолитическая типа II (*Ариаса* гипербилирубинемия) проявляется слабовыраженной желтухой; наследуется по аутосомно-доминантному типу. ‡ Недостаточная активность глюкуронозилтрансферазы (синдром *Жильбера–Мейленграхта*), протекающая с ж. и незначительным увеличением содержания в крови непрямого билирубина.

Регургитационная ж. — ж., вызванная закупоркой желчевыводящих путей, вследствие чего жёлчь, секретируемая гепатоцитами, реабсорбируется кровью.

Ретенционная ж., см. «Желтуха паренхиматозная».

Семейная негемолитическая ж. (#143500, хр. 2, дефекты генов *UGT1A1*, *GNT1*, ℜ) — ж. без признаков поражения печени, закупорки желчевыводящих путей и гемолиза (врождённый дефект метаболизма): умеренная неконъюгированная гипербилирубинемия (как правило, у мальчиков) с доброкачественным течением при нормальных анализах крови (хотя возможна гемолитическая ж.) и печёночных пробах, требующая дифференциальной диагностики с хроническим гепатитом и наследуемыми гипербилирубинемиями. Частота — 3–5% в общей популяции. ⇔ Синдром *Жильбера* ⇔ *Жильбера* болезнь ⇔ *Жильбера* синдром ⇔ *Жильбера–Мейленграхта* синдром ⇔ билирубинемия конституциональная ⇔ гипербилирубинемия врождённая ⇔ гипербилирубинемия идиопатическая ⇔ гипербилирубинемия идиопатическая неконъюгированная ⇔ гипербилирубинемия конституциональная ⇔ ж. негемолитическая семейная ⇔ ювенильная перемежающаяся ж. ⇔ *Мейленграхта* ж. ⇔ холемия врождённая семейная ⇔ холемия простая семейная ⇔ *Жильбера–Лербуйе* синдром.

Физиологическая ж. см. «Желтуха новорождённых».

Холестатическая ж. — ж., вызванная застоем жёлчи или закупоркой мелких внутрипечёночных протоков.

Хроническая ахолурическая ж., см. «Сфероцитоз наследственный».

Хроническая идиопатическая ж. (*237500, ρ, дефект канальцевого транспорта). Частая внутрисемейная повторяемость умеренной ж., ослабление экскреции красителей (например, сульфобромфталеина натрия); пигменты гепатоцитов, не содержащие железа, жёлчный пузырь без патологии; лечения не требует. ⇔ *Дабина–Джонсона* ж. ⇔ ж. негемолитическая конституциональная с липохромным гепатозом.

Ядерная ж. — тяжёлая форма ж. новорождённых, при которой жёлчные пигменты и дегенеративные изменения обнаруживают в сером веществе головного мозга (особенно в ядрах больших полушарий и ствола головного мозга). У новорождённых наблюдают: опистотонус, сонливость, плохое сосание, искажён-

ный или отсутствующий рефлекс *Моро*. Среди поздних проявлений: глухота, параличи, отставание умственного развития. Развивается при гемолизе (Rh- или АВ0-эритробластозе, недостаточности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы), синдроме *Криглера—Найяра*. ⇔ билирубиновая энцефалопатия.

Заболеваемость (общая з., показатель общей з.) — статистический показатель: общее число впервые обнаруженных, зарегистрированных за определенный период времени заболеваний, приходящихся на 1000, 10 000 или 100 000 человек населения (изучаемого контингента).

Законы *Менделя*. **1.** Первый з. ⇔ з. единообразия гибридов первого поколения. **2.** Второй з. ⇔ з. независимого наследования. **3.** Третий з. ⇔ з. независимого комбинирования генов.

Зоб — патологически увеличенная щитовидная железа, см. также «Гипертиреоз».

Диффузный токсический зоб — аутоиммунное заболевание, характеризующееся диффузным увеличением щитовидной железы и гипертиреозом. Преобладающий возраст — 20—50 лет, преобладающий пол — женский (3:1).

Этиопатогенез. · Наследуемый дефект Т-супрессоров (*139080, дефект гена *D10S105E*, 10q21.3—q22.1, ℜ) приводит к образованию запрещённых клонов Т-хелперов, стимулирующих образование аутоантител (аномальных IgG), связывающихся с рецепторами ТТГ на фолликулярных клетках щитовидной железы, что приводит к диффузному увеличению железы и стимуляции выработки тиреоидных гормонов (цитостимулирующие АТ). · У больных, получающих препараты йода, часто обнаруживают АТ к тиреоглобулину и микросомальной фракции, повреждающие фолликулярный эпителий с массивным поступлением тиреоидных гормонов в кровь и развитием синдрома гипертиреоза (феномен *йод-Базедов*).

Проявления определяются гипертиреозом.

Диагностика. · Повышение концентраций в сыворотке T_4 и T_3. · Увеличение поглощения T_3 и радиоактивного йода щитовидной железой (снижение при феномене *йод-Базедов*). · Уровень ТТГ сыворотки низкий. · Определение повышенного титра цитостимулирующих АТ (80—90% больных).

Лечение. · Радиоактивный йод (^{131}I) — метод выбора для большинства больных старше 40 лет. · При умеренных проявлениях в таких случаях целесообразно назначение антитиреоидных препаратов в сочетании с β-адреноблокаторами и глюкокортикоидами. · Оперативное лечение (субтотальная резекция щитовидной железы) предпочтительно при большом зобе и тяжёлом течении заболевания.

Синонимы: *фон Базедова* болезнь, *Грейвса* болезнь, зоб диффузный тиреотоксический, зоб токсический, зоб экзофтальмический, *Парри* болезнь.

Коллоидный з. — з., при котором фолликулы переполнены уплотнившимся слизеподобным веществом (коллоидом).

Пролиферирующий з. — коллоидный з., характеризующийся пролиферацией фолликулярного эпителия с образованием сосочков и гиперплазией фолликулов.

***Риделя* з.** — хронический тиреоидит, характеризующийся первичным разрастанием волокнистой соединительной ткани с вторичной гибелью фолликулярного эпителия щитовидной железы. Фиброз может распространяться на окружающие ткани, имитируя злокачественную опухоль. ⇔ *Риделя* тиреоидит ⇔ струма деревянистая ⇔ струма твёрдожелезная ⇔ струмит железоподобный ⇔ тиреоидит фиброзный ⇔ струма *Риделя*.

Узловой токсический з. — гипертиреоз вследствие автономно функционирующей аденомы щитовидной железы в виде одного или нескольких узелков. Функция остальных участков железы подавлена низким уровнем ТТГ вследствие высо-

ких уровней тиреоидных гормонов. Эти участки выявляют по способности накапливать радиоактивный йод после инъекции ТТГ.

Проявления аналогичны таковым при диффузном токсическом з., за исключением отсутствия экзофтальма и претибиальной микседемы.

Лечение. · Антитиреоидные препараты не вызывают длительной ремиссии, поэтому методами выбора считают хирургический и применение радиоактивного йода.

Синонимы: болезнь *Пламмера*, зоб аденоматозный.

Эндемический зоб — заболевание, поражающее население определённых географических районов с недостаточностью йода в окружающей среде и проявляющееся прогрессирующим увеличением щитовидной железы. З. эпидемический — эндемический зоб, частота появления которого значительно увеличена среди определённых групп населения.

Этиопатогенез. Недостаточность йода приводит к нарушению синтеза тиреоидных гормонов, компенсаторному повышению уровня ТТГ и развитию зоба.

Проявления определяются морфологической формой и величиной щитовидной железы, а также её функциональным состоянием.

Диагностика. · Повышение поглощения щитовидной железой радиоактивного йода. · Низкое содержание в плазме T_3 и T_4. · Повышенный уровень ТТГ.

Лечение консервативное (препараты йода и тиреоидных гормонов) и хирургическое (субтотальная резекция щитовидной железы).

Зонд генный — короткий отрезок ДНК или РНК (16–30 оснований или пар оснований) известной структуры или функции, помеченный каким-либо радиоактивным или флюоресцентным соединением.

Иглорефлексотерапия (иглоукалывание, акупунктура, иглотерапия, чжень-цзю-терапия) — метод рефлексотерапии, заключающийся в воздействии на функции организма различными по силе, характеру и продолжительности раздражениями, наносимыми при помощи введения игл в строго определённые точечные зоны (активные точки) поверхности тела.

Идеаторный (от *idea*, идея) — относящийся (в психиатрии) к мысленной (ассоциативной, мыслительной, концептуальной) переработке ситуации и выработке программы преодоления болезненного состояния.

Идиопатический — имеющий неизвестную причину. Термин применяют по отношению к заболеваниям с неизвестной этиологией.

Идиосинкразия — общее название реакций организма, похожих по клиническим проявлениям на аллергические и возникающих при наследственно обусловленной повышенной чувствительности к некоторым пищевым продуктам и ЛС.

Иерсиниоз — инфекция, вызываемая *Yersinia enterocolitica*. Характерны диарея, энтерит, псевдоаппендицит, иногда эритема и артрит.

Изостенурия — выделение мочи с постоянным удельным весом; чаще всего наблюдают при понижении концентрационной способности почек.

Иминоглицинурия — наследственный дефект транспорта пролина, гидроксипролина и глицина (*242600, ρ). Клинически: атрофия сосудистой оболочки глаза и сетчатки, отставание в умственном развитии. Лабораторно: гидроксипролинурия, гиперглицинурия, пролинурия.

Иммунитет. Термин происходит от лат. *immunitas* — избавление, освобождение от чего-либо. В древнем Риме это слово означало освобождение гражданина от какой-либо обязанности, повинности или службы.

Врождённый и. (видовой и.) — генетически закреплённая невосприимчивость, присущая каждому виду. Например, человек никогда не заболевает чумой крупного рогатого скота, а крысы резистентны к дифтерийному токсину. В преде-

лах вида имеются особи, не восприимчивые к некоторым патогенам (например, среди людей встречаются лица, устойчивые к возбудителям кори или ветряной оспы). Одна из форм в.и. связана с переносом IgG от матери к плоду через плаценту (передача по вертикали). Это обеспечивает устойчивость новорождённого ко многим возбудителям в течение некоторого, обычно индивидуально варьирующего срока. В.и. может быть абсолютным (например, нечувствительность человека к вирусам бактерий) или относительным (например, восприимчивость к возбудителю сибирской язвы у кур появляется после переохлаждения).

Местный и. обусловливает защиту кожи и слизистых оболочек от патогенных воздействий. Основные эффекторные механизмы местной невосприимчивости — секреторные АТ (относятся к IgA) и фагоциты.

Общий и. обеспечивает генерализованную защиту внутренней среды организма от патогенных воздействий.

Приобретённый и. формируется в течение жизни индивидуума и не передаётся по наследству; может быть естественным или искусственным.

Естественно приобретённый и. развивается после перенесённого инфекционного заболевания, протекавшего в клинически выраженной форме, либо после скрытых контактов с микробными Аг (так называемая бытовая иммунизация). В зависимости от свойств возбудителя и состояния иммунной системы организма невосприимчивость может быть пожизненной (например, после кори), длительной (после брюшного тифа) или сравнительно кратковременной (после гриппа).

Инфекционный (нестерильный) **и.** — особая форма приобретённой невосприимчивости; не является следствием перенесённой инфекции, обусловлен наличием инфекционного агента в организме. Невосприимчивость исчезает сразу после элиминации возбудителя из организма (например, возбудителя туберкулёза).

Искусственно приобретённый и. Состояние невосприимчивости развивается в результате вакцинации, серопрофилактики (введения сывороток) и других манипуляций.

- *Активно приобретённый иммунитет* развивается после иммунизации ослабленными или убитыми микроорганизмами либо их Аг. В обоих случаях организм активно участвует в создании невосприимчивости, отвечая развитием иммунного ответа и формированием пула клеток памяти. Как правило, активно приобретённая невосприимчивость устанавливается через несколько недель после иммунизации, сохраняется годами, десятилетиями или пожизненно; по наследству не передаётся. Вакцино- или иммунопрофилактика — важнейший инструмент в борьбе с инфекционными заболеваниями — преследует создание активно приобретённой невосприимчивости.
- *Пассивно приобретённый иммунитет* достигается введением готовых АТ или сенсибилизированных лимфоцитов. В таких ситуациях иммунная система реагирует пассивно, не участвуя в своевременном развитии соответствующих иммунных реакций. Готовые АТ получают иммунизацией животных (лошадей, коров) или людей-доноров. Препараты представлены чужеродным белком, их введение нередко сопровождается развитием неблагоприятных побочных реакций. По этой причине подобные препараты применяют только с лечебными целями и не используют для плановой иммунопрофилактики. В целях экстренной профилактики применяют столбнячный антитоксин, антирабический иммуноглобулин и др. Широкое распространение нашли антитоксины — АТ, нейтрализующие токсины микроорга-

низмов. Пассивно приобретённая невосприимчивость развивается быстро, обычно через несколько часов после введения препарата; сохраняется недолго и исчезает по мере удаления донорских АТ из кровотока.

Иммуноген, см. «Антиген полный».

Иммуногенность — способность вещества вызывать специфический иммунный ответ с развитием иммунитета.

Иммуноглобулин (Ig) — класс структурно связанных белков, содержащих два вида парных полипептидных цепей: лёгкие (L), с низкой молекулярной массой, и тяжёлые (H), с высокой молекулярной массой. Все четыре цепи связаны вместе дисульфидными связями. На основании структурных и антигенных признаков H-цепей Ig подразделяют (в порядке относительного содержания в сыворотке) на IgG (80%), IgA (15%), IgM (10%), IgD (менее 0,1%), IgE (менее 0,01%). Константные участки лёгких цепей бывают двух типов — каппа (κ) и лямбда (λ); константные участки тяжёлых цепей представлены пятью основными формами — мю (μ), гамма (γ), дельта (δ), альфа (α) и эпсилон (ε). Каждая из них ассоциирована с отдельным классом Ig. Выделяют 5 классов АТ: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM. Молекулы IgG, IgD и IgE представлены мономерами, IgM — пентамерами; молекулы IgA в сыворотке крови — мономеры, а в экскретируемых жидкостях (слёзная жидкость, слюна, секреты слизистых оболочек) — димеры. Большое количество возможных комбинаций L- и H-цепей создаёт многообразие АТ каждого индивидуума

IgM синтезируются при первичном попадании Аг в организм. Пик образования приходится на 4–5-е сутки с последующим снижением титра. Образование IgM к некоторым Аг (например, жгутиковым Аг бактерий) осуществляется постоянно. К IgM относят значительную часть АТ, вырабатывающихся к Аг грамотрицательных бактерий. *Наличие IgM к Аг конкретного возбудителя указывает на острый инфекционный процесс.* Молекула IgM — пентамер; пять субъединиц соединены J-цепью [от англ. *joining*, связывающий], в результате чего молекула IgM приобретает 10 Аг-связывающих участков. Молекулы IgM опсонизируют, агглютинируют, преципитируют и лизируют содержащие Аг структуры, а также активируют систему комплемента по классическому пути (для комплементзависимого лизиса бактерии достаточно одной молекулы IgM).

IgG — основной класс АТ (до 75% всех Ig), защищающий организм от бактерий, вирусов и токсинов. После первичного контакта с Аг синтез IgM обычно сменяется образованием IgG. Максимальные титры IgG при первичном ответе наблюдают на 6–8-е сутки. *Обнаружение высоких титров IgG к Аг конкретного возбудителя указывает на то, что организм находится на стадии реконвалесценции или конкретное заболевание перенесено недавно.* В особо больших количествах IgG синтезируются при вторичном ответе. IgG представлены 4 подклассами: IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4; их относительное содержание (в %) составляет соответственно 66–70, 23, 7–8 и 2–4. IgG непосредственно участвуют в реакциях иммунного цитолиза, реакциях нейтрализации, а также усиливают фагоцитоз, действуя как опсонины и связывая рецепторы Fc-фрагмента в мембране фагоцитирующих клеток (в результате этого фагоциты эффективнее поглощают и лизируют микроорганизмы). *Только IgG способны проникать через плаценту, что обеспечивает формирование у плода пассивного иммунитета.*

IgA циркулируют в сыворотке крови (составляет 15–20% от всех Ig), а также *секретируются на поверхность эпителиев.* Присутствуют в слюне, слёзной жидкости, молоке и на поверхности слизистых оболочек. АТ класса IgG усиливают защитные свойства слизистых оболочек пищеварительного тракта, дыхательных, половых и мочевыделительных путей. В сыворотке крови IgA циркулиру-

ют в виде двухвалентных мономеров; в секретируемых жидкостях преобладают четырёхвалентные димеры, содержащие одну J-цепь и дополнительную полипептидную молекулу (синтезируемый эпителиальными клетками *секреторный компонент*). Эта молекула присоединяется к мономерам IgA в ходе их транспорта через эпителиальные клетки на поверхность слизистых оболочек. Секреторный компонент участвует не только в связывании молекул IgA, но обеспечивает их внутриклеточный транспорт и выделение на поверхность слизистых, а также защищает IgA от переваривания протеолитическими ферментами. Молекулы IgA участвуют в реакциях нейтрализации и агглютинации возбудителей. Кроме того, после образования комплекса Аг—АТ они участвуют в активации комплемента по альтернативному пути.

IgE специфически взаимодействуют с тучными клетками и базофильными лейкоцитами, содержащими многочисленные гранулы с БАВ. Их выделение из клетки (**дегрануляция**) вызывает резкое расширение просвета венул и увеличение проницаемости их стенки. Подобную картину можно наблюдать при аллергических реакциях (например, бронхиальной астме, аллергическом рините, крапивнице). Аг-связывающие Fab-фрагменты молекулы IgE специфически взаимодействуют с Аг, попавшим в организм. Сформированный иммунный комплекс взаимодействует с рецепторами Fc-фрагментов IgE, встроенных в клеточную мембрану базофила или тучной клетки. Это взаимодействие и является сигналом для дегрануляции с высвобождением гистамина и других БАВ и развёртыванием острой аллергической реакции. Защитные свойства IgE направлены преимущественно против гельминтов (нематод). Синтез IgE увеличивается при паразитарных инвазиях, IgE-моноклональной миеломе, а также первичных иммунодефицитах (атаксия-телеангиэктазия, синдромы *Вискотта—Олдрича*, *Незелофа*, *Ди Джорджи*).

IgD. Биологическая роль этой разновидности АТ не установлена. IgD обнаруживают на поверхности развивающихся В-лимфоцитов; в сыворотке крови здоровых лиц присутствует в очень низкой концентрации. Содержание IgD достигает максимума к 10 годам жизни; некоторое увеличение титров отмечают при беременности, у больных бронхиальной астмой, СКВ и лиц с иммунодефицитами.

Иммунодефицит — состояние, развивающееся при нарушении иммунных механизмов. Различают *первичный и.* (дефект самой иммунной системы), *вторичный и.* (связан с развитием другого заболевания), *специфический и.* (вызван избирательным поражением либо В-лимфоцитов, либо Т-лимфоцитов, либо тех и других, т.е. *комбинированный и.*), *неспецифический и.* (вызван сбоем механизмов неспецифического иммунитета). Следует отметить достаточно редкую встречаемость врождённой иммунопатологии и широкую распространённость приобретённых иммунодефицитов (например, около 90% всех вирусных инфекций сопровождается транзиторной иммунодепрессией или модуляцией иммунных реакций на гетерологичные Аг). ⇔ иммунологический дефицит ⇔ дефицит иммунитета ⇔ иммунный дефицит ⇔ иммунологическая недостаточность.

Иммуноэлектрофорез — метод исследования смесей Аг (или АТ), заключающийся в их разделении путём электрофореза в геле с последующей преципитацией соответствующими АТ (или Аг).

Инбридинг — скрещивание близкородственных или генетически сходных особей, индивидуумов.

Индекс

Внутреннего конечного диастолического размера левого желудочка и. — показатель, определяемый как отношение к.д.р.л.ж. к площади поверхности тела. Ди-

агностическое значение в отношении диастолической сердечной недостаточности имеет уменьшение индекса менее 3,2 см/м^2.

Конечного диастолического объёма левого желудочка и. — показатель, определяемый как отношение к.д.о.л.ж. к площади поверхности тела. Нормальное значение — 102–150 мл/м^2.

Минутный и., см. «Индекс сердечный».

***Пиньe* и.** получают путём вычитания из длины тела (в см) веса (массы) тела (в кг) и окружности груди (в см).

Протромбиновый и. — показатель, используемый при диагностике нарушений свёртывания крови на стадии превращения протромбина в тромбин: отношение стандартного ПВ к ПВ у обследуемого, выраженное в процентах. ⇔ *Квика* показатель.

Сердечный и. (минутный индекс) — показатель функции сердца: отношение минутного объёма сердца к площади поверхности тела; выражается в л/мин·м^2 (норма 2,7-3 л/мин·м^2).

***Тиффно* и.** — отношение объёма форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) к форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЁЛ), выраженное в процентах. Прямо пропорционально силе выдоха. Снижение обоих показателей указывает на рестриктивную патологию.

Эритроцитарный и. рассчитывают на основании показателей Ht, концентрации Hb и числа эритроцитов: **средний объём эритроцитов** = Ht/число эритроцитов в 1 мкл·10^{-9}; **средняя концентрация Hb** (г/л) = Hb (г/л)/Ht; **среднее содержание Hb** (пг) = Hb (г/л)/число эритроцитов в 1 мкл·10^{-7}.

Инсулин-гормон, синтезируемый островковыми β-клетками поджелудочной железы. Главные мишени и. — печень, скелетные мышцы, адипоциты. Рецептор и. — рецепторная тирозин киназа. И. — главный регулятор гомеостаза глюкозы (стимулирует мембранный транспорт глюкозы). Гормон регулирует обмен углеводов (стимуляция гликолиза и подавление глюконеогенеза), липидов (стимуляция липогенеза), белков (стимуляция синтеза), стимулирует пролиферацию клеток. **Стимуляция секреции и.**: повышение содержания K^+ во внутренней среде организма; повышение содержания глюкозы в крови; ацетилхолин и гастрин-рилизинг-гормон. **Торможение секреции и.**: соматостатин, адреналин и норадреналин (через α-адренорецепторы) подавляют секрецию и. Через β-адренорецепторы адреналин и норадреналин стимулируют секрецию и., но в островках *Лангерханса* преобладают α-адренорецепторы; суммарный эффект — угнетение секреции и. **Мутации.** Известно более десятка мутаций гена и., приводящих к трансляции дефектных и., не менее 30 мутаций гена рецептора и. Гипергликемия и другие метаболические нарушения при СД возникают при неадекватном действии и. на клетки-мишени вследствие уменьшения секреции и. или резистентности мишеней к его действию.

Инсулинома — опухоль β-клеток поджелудочной железы, секретирующая избыточное количество инсулина и проявляющаяся гипогликемией. Эпизоды гипогликемии непостоянны, рецидивируют и с течением времени приобретают тенденцию к более тяжёлому течению.

Инсульт — вызванное патологическим процессом острое нарушение кровообращения в головном или спинном мозге с развитием стойких симптомов поражения ЦНС.

Геморрагический и. — и. вследствие кровоизлияния в мозг или под его оболочки. ⇔ апоплексический удар ⇔ апоплексия мозга ⇔ апоплектический и.

Ишемический и. — и. вследствие прекращения или значительного уменьшения кровоснабжения участка мозга.

Интегрины — трансмембранные гликопротеины — семейство белков-рецепторов для молекул внеклеточного матрикса — фибронектина, ламинина и др. И. участвуют в качестве рецепторов в реакциях адгезии «клетка—клетка» и «клетка—внеклеточный матрикс», а также в передаче сигналов, регулирующих экспрессию генов и пролиферацию. Эти гетеродимеры состоят из двух различных нековалентно связанных СЕ: α и β. Различают 16 молекулярных форм α- и 8 — β-СЕ. Каждая СЕ состоит из цитоплазматического, трансмембранного и внеклеточного доменов. Цитоплазматический домен взаимодействует с цитоскелетом. Крупный внеклеточный домен связывается с компонентами внеклеточного матрикса. Дефекты интегринов приводят к развитию различных заболеваний: нарушения адгезии лейкоцитов наблюдаются при дефекте структуры β_2-СЕ интегрина; тромбастения *Глянцманна* развивается вследствие мутации гена тромбоцитарного интегрина; врождённый буллёзный эпидермолиз, сочетающийся с атрезией пилорической части желудка (мутация гена, кодирующего β_4-СЕ интегрина).

Лейкоцитарные АГ. Три α-цепи вместе с цепью β_2 формируют гетеродимеры следующих наименований:

- интегрин β_2/α-L, или CD18/CD11A, или LFA1, или Leu CAM;
- интегрин β_2/α-M, или CD18/CD11B, или CR3, или CAMb, или Mac1, или Mo1, или OKM-1;
- интегрин β_2/α-X, или CD18/CD11C, или p150, или p150,95, или Leu CAMc.

IIb-IIIa тромбоцитарный и. — рецептор, связывающий фибриноген и фактор *фон Виллебранда*. В повреждённых участках стенки сосуда тромбин, АДФ, коллаген, тромбоспондин активируют тромбоциты, вызывая конвертирование IIb—IIIa в активную форму. Комплекс IIb—IIIa с фибриногеном инициирует внутриклеточные сигналы, вызывающие дальнейшую активацию тромбоцитов и ретракцию формирующегося тромба.

MAC1 (120980, и. α-M; ITGAM, α-СЕ рецептора комплемента типа 3, CD11B).

VLA4 (192975, и. α-4; ITGA4, очень поздно активируемый белок 4, VLA4, CD49D).

VLA5 (135620, и. α-5; ITGA5, α-СЕ рецептора фибронектина, Very Late Activation protein 5 — очень поздно активируемый белок 5, VLA5A).

Интерлейкины (ИЛ с добавлением порядкового номера) — цитокины, действующие как факторы роста и дифференцировки лимфоцитов (л.) и др. клеток.

ИЛ1 — стимулирующий Т-хелперы и В-л. цитокин, впервые выделенный из мононуклеарных фагоцитов; вырабатывают ИЛ1 активированные макрофаги, В-л., клетки эндотелия, фибробласты, кератиноциты. ИЛ1 — ключевой медиатор воспаления и иммунитета; эффекты ИЛ1: пирексия, синтез белков острой фазы, катаболизм белков, стимуляция активности остеокластов. Мишени ИЛ1: Т-л., В-л., гранулоциты, базофилы, фибробласты, эндотелий. Имеется минимально два кодируемых разными генами ИЛ1: ИЛ1α (кислая форма, pI5) и ИЛ1β (нейтральная форма, pI7). Обе формы взаимодействуют с рецепторами ИЛ1. Устаревшие синонимы: монокин, фактор активации л., эндогенный пироген А.

ИЛ2 — цитокин, вырабатываемый Т-л. (CD4>CD8), способствует клональной экспансии Т-л, аутокринный фактор роста Т-л. (Т-хелперы, цитотоксические Т-л.), также активирует В-л. и NK-клетки. Рецептор ИЛ2 — гетеродимерный гликопротеин, состоящий из СЕ α, β и γ (CD25; дефекты α- и γ-СЕ [множество дефектных аллелей] приводят к развитию тяжёлого комбинированного иммунодефицита. ⇔ Т-л. фактор роста.

ИЛ3 вырабатывается Т-л. и клетками стромы костного мозга. ИЛ3 поддерживает размножение практически всех классов ранних клеток-предшественниц гемопоэза, воздействуя на стволовую кроветворную клетку и полипотентную клетку-предшественницу миелопоэза (CFU-GEMM), на большинство клеток-пред-

шественниц миелоидного ряда, стимулируя формирование эритроцитов, гранулоцитов, моноцитов, тромбоцитов. Рецептор ИЛ3 — гетеродимер, состоящий из связывающей лиганд α-СЕ, β-СЕ (β-СЕ входит также в состав рецепторов ИЛ5 и колониестимулирующего фактора макрофагов и нейтрофилов GM-CSF) и γ-СЕ.

ИЛ4 — стимулирующий дифференцировку В-л. (также Т-л. и макрофагов) цитокин, продуцируемый Т4-л., тучными клетками и базофильными лейкоцитами. Дефекты рецептора приводят к выраженной предрасположенности к развитию аллергических болезней, включая бронхиальную астму. ⇔ Т-л. фактор роста 1 ⇔ л. фактор дифференцировки.

ИЛ5 (фактор дифференцировки эозинофилов) — гомодимер из двух цепей; ИЛ5 продуцируют Т-л., мишени ИЛ5 — клетки-предшественницы эозинофилов (также В- и Т-л.); вместе с ИЛ3 и GM-CSF стимулирует образование эозинофилов (например, увеличение содержания эозинофилов при бронхиальной астме стимулирует ИЛ5) и В-л.

ИЛ6 — продуцируемый макрофагами, фибробластами и опухолевыми клетками цитокин, стимулирующий синтез и секрецию Ig В-л.; ИЛ6, индуцируя транскрипцию гена *MyD118*, стимулирует также миелоидную дифференцировку. Увеличение продукции ИЛ6 увязывают с патогенезом ювенильного ревматоидного артрита, болезни *Педжета* (стимуляция остеокластов), множественной миеломы, карцином почки и яичника. Синонимы: В-л. стимулирующий фактор 2 ⇔ ИФН-β_2 ⇔ стимулирующий гепатоциты фактор.

ИЛ7 — продуцируемый клетками стромы красного костного мозга цитокин, вызывающий пролиферацию Т- и В-л., воздействуя на их клетки-предшественницы. В литературе рассматривают значение ИЛ7 в патогенезе тяжёлого комбинированного иммунодефицита в контексте дефектов γ-СЕ рецептора ИЛ7, одинаковой в рецепторах ИЛ2, ИЛ4, ИЛ7, ИЛ9, ИЛ15.

ИЛ8 — вызывающий хемотаксис нейтрофилов и Т-л. цитокин (хемокин), продуцируемый эндотелиальными клетками, фибробластами, кератиноцитами и макрофагами; относится к провоспалительным цитокинам. Синонимы: нейтрофилы активирующий анионный пептид ⇔ нейтрофилов хемотаксический фактор из моноцитов ⇔ нейтрофилов активации фактор ⇔ нейтрофилов активации белок ⇔ нейтрофилов хемотаксиса фактор.

ИЛ9 (фактор роста Т-л./тучных клеток) — аутокринный цитокин, стимулирующий пролиферацию Т-л. Экспрессия ИЛ9 значительно уменьшена при гипореактивности бронхов (в опытах на модели бронхиальной астмы у мышей), что позволяет расценить значение ИЛ9 в патогенезе бронхиальной астмы как мощного фактора риска её развития.

ИЛ10 — подавляющий секрецию γ-ИФН из В-л. цитокин, продуцируемый преимущественно моноцитами/макрофагами, а также Т-хелперами и В-л. ИЛ10 имеет выраженную ДНК- и аминокислотную гомологию с вирусом *Эпстайна—Барр*. ИЛ10 — мощный ингибитор иммунных и воспалительных реакций.

ИЛ11 — продуцируемый клетками стромы красного костного мозга (эндотелиальные клетки, макрофаги, предшественники жировых клеток) цитокин, стимулирует увеличение в плазме крови белков острой фазы воспаления, зависимое от Т-клеток развитие В-л.

ИЛ12 (фактор стимуляции NK-клеток — NKSF) — индуцирующий экспрессию гена γ-ИФН в В-л. и NK-клетках цитокин, продуцируемый Т- и В-л. и макрофагами — состоит из 2 СЕ: ИЛ12А (р35, фактор созревания цитотоксических л.) и ИЛ12В (р40, фактор созревания цитотоксических л. 2). ИЛ12 расценивают как ключевой модулятор естественного иммунитета.

ИЛ13 — продуцируемый Т-хелперами цитокин, подавляющий участие мононуклеаров в реакциях воспаления; ИЛ13 Т-л., базофильных лейкоцитов и тучных клеток также стимулирует выработку IgG4 и IgE плазматическими клетками. По механизму действия между ИЛ13 и ИЛ4 много общего: оба цитокина индуцируют экспрессию на поверхности В-л. CD23, IgM, Аг МНС II; ИЛ13 взаимодействует с рецептором ИЛ4. В опытах на мышах показано, что ИЛ4 и ИЛ13 через рецептор ИЛ4 приводят к развитию острых симптомов гиперреактивности бронхов и гиперсекреции слизи; напротив, блокада ИЛ13 ведёт к снятию симптоматики.

ИЛ14 — продуцируемый Т-л. цитокин, стимулирующий пролиферацию В-л. и подавляющий секрецию Ig.

ИЛ15 — продуцируемый Т-л. цитокин, стимулирующий пролиферацию Т-л. и активирующий NK-клетки.

ИЛ16 (фактор привлечения л. LCF) — провоспалительный цитокин, вызывающий хемотаксис $CD4^+$ л., моноцитов и эозинофилов в очаг воспаления.

ИЛ17 (связанная с цитотоксическими Т-л. сериновая эстераза 8) в модельных опытах на фибробластах индуцировал секрецию ИЛ6 и ИЛ8 и экспрессию молекулы адгезии клеток ICAM1, а в сочетанных культурах костного мозга и остеобластов — $ПгЕ_2$. Содержание ИЛ17 в синовиальной жидкости при ревматоидном артрите увеличено.

ИЛ18 (γ-ИФН-индуцирующий фактор) биологически и структурно сходен с ИЛ1β. Продуцируемый макрофагами цитокин стимулирует пролиферацию Т-л. и секрецию ими ИЛ2 и GM-CSF, активирует NK-клетки, поддерживает экспрессию FAS-лиганда (CD95) в Т-л. и NK-клетках, активирует секрецию γ-ИФН NK-клетками, Т- и В-л.; увеличение уровня GM-CSF угнетает дифференцировку остеокластов из миелоидных предшественников костного мозга.

ИЛ21 биологически и структурно сходен с ИЛ2 и ИЛ15, стимулирует пролиферацию Т- и В-л., пролиферацию и созревание NK-клеток.

Интерстиций — участок, промежуток, зона, пространство в органе или ткани, находящееся между клетками.

Интерфероны (ИФН) — гликопротеины, вырабатываемые различными клетками под действием соответствующих стимулов и имеющие антивирусную активность; выделяют, по крайней мере, 4 типа (α, β, γ, ω).

α-ИФН (лейкоцитарный ИФН) вырабатывается преимущественно В-клетками, а также Т-лимфоцитами, NK-клетками и макрофагами при вирусной инфекции или стимуляции двуцепочечной РНК; мишени: Т- и В-лимфоциты, NK-клетки.

β-ИФН (ИФН фибробластов, $ИФНβ_1$; $ИФНβ_2$, или ИЛ6; $ИФНβ_3$) вырабатывается фибробластами при тех же состояниях, что и α-ИФН; мишени: Т-лимфоциты и кроветворные клетки ($ИФНβ_2$, см. ИЛ6).

$β_2$-ИФН, см. ИЛ6.

γ-ИФН (иммунный ИФН) вырабатывается NK-клетками и активированными Аг или митогенами Т-лимфоцитами преимущественно при воспалительных, аутоиммунных состояниях; индуцирует экспрессию гликопротеинов классов МНС I и II, обладает противовирусным эффектом, модулирует синтез Ig и цитокинов, усиливает антибактериальную и противоопухолевую активность макрофагов, стимулирует дифференцировку миелоидных ростков.

Интрон — некодирующая последовательность между экзонами (кодирующая последовательность). После синтеза РНК на ДНК-матрице (транскрипция) последовательности РНК, комплементарные последовательностям интронов, удаляются при помощи специальных ферментов, а оставшиеся последовательности сближаются (сплайсинг).

Ихтиоз — врождённый дефект ороговения в виде сухости кожи и формирования крупных кератиновых чешуек, похожих на рыбью чешую.

Кадгерины — трансмембранные гликопротеины, в присутствии Ca^{2+} обеспечивают межклеточную адгезию гомофильного типа (гомофильный вариант адгезии предполагает взаимодействие клеток при помощи одинаковых молекул, встроенных в их клеточные мембраны).

Каллёзный — жёсткий, уплотнённый, индуративный, мозолистый.

Кальмодулин — Ca^{2+}-связывающий белок; связывание с Ca^{2+} в цитоплазме клеток изменяет его конформацию и превращает его в активатор ферментов (например, фосфодиэстераз или киназы лёгкой цепи миозина в ГМК); регулятор процесса сокращения ГМК и многих внутриклеточных событий.

Кальсеквестрин — главный Ca^{2+}-связывающий белок саркоплазматической сети волокон поперечнополосатой мышцы и некоторых ГМК. Одна молекула к. связывает приблизительно 50 ионов Ca^{2+}.

Кальциноз. Одной из наиболее распространённых разновидностей клеточных минеральных дистрофий является кальциноз — накопление («отложение») солей кальция в клетках. К. может носить общий или местный характер. На «территории» клетки в наибольшей мере соли кальция накапливаются в митохондриях, лизосомах (фаголизосомах), в канальцах саркоплазматической сети. Основная причина клеточного к.: изменение физико-химических свойств цитозоля (например, внутриклеточный алкалоз), сочетающееся с абсорбцией кальция. Наиболее часто находят к. клеток миокарда, эпителия почечных канальцев, лёгких, слизистой оболочки желудка, стенок артерий.

Кальцитонин — пептид, содержащий 32 аминокислотных остатка, мол. масса 3421 (в клинике применяют синтетические аналоги гормона). Три гена к. кодируют последовательности Ca^{2+}-регулирующих гормонов к. и катакальцина, а также относящихся к кальцитониновому гену пептидов. Транскрипты подвергаются альтернативному сплайсингу, что приводит к органоспецифичному синтезу разных пептидов. Ген *CALC1* (114130, 11p15.2-p15.1) содержит последовательности к., катакальцина (21 аминокислотный остаток) и относящегося к кальцитониновому гену пептида α. Ген *CALC2* (114160, 11pter-11q12) содержит последовательности разных пептидов, включая к. и (относящийся к кальцитониновому гену) пептид β. В нормальной щитовидной железе экспрессируются к. и катакальцин. Гены *CALC2* и *CALC3* в С-клетках не транскрибируются, но в развивающейся из С-клеток медуллярной карциноме щитовидной железы синтезируются все три пептида. Регулятор секреции к. — Ca^{2+} плазмы крови, его в/в введение существенно увеличивает секрецию к. **Функции** к. определяют как *антагонистические функциям гормона паращитовидной железы*: к. уменьшает содержание Ca^{2+} в крови (паратиреокрин *увеличивает* содержание Ca^{2+}); к. стимулирует минерализацию кости (ПТГ *усиливает* резорбцию кости); к. усиливает почечную экскрецию Ca^{2+}, фосфатов и Na^{+} (уменьшается их реабсорбция в канальцах почки); к. также *уменьшает* кислотность желудочного сока и содержание амилазы и трипсина в соке поджелудочной железы. **Рецептор** к. относится к семейству рецепторов секретина, при связывании к. с рецептором в клетках-мишенях (например, остеокластах) происходит увеличение содержания цАМФ. **Относящиеся к кальцитониновому гену пептиды** α и β (37 аминокислот) экспрессируются в ряде нейронов ЦНС и на периферии (особенно в связи с кровеносными сосудами). Их функции — участие в ноцицепции, пищевом поведении, а также в регуляции тонуса сосудов. Рецепторы к этим пептидам найдены в ЦНС, сердце, плаценте.

Кальцитриол, 1α,25-дигидроксивитамин D_3, 1α,25-дигидроксихолекальциферол, 9,10-секохолестатриен-5,7,10(19)-триол-1α,3β,25, $1,25(OH)_2D_3$, продукт второго этапа биологического превращения витамина D_3 в его активную форму. Эффекты выраженнее, чем у кальцидиола. Рецепторы витамина D_3 — ядерные факторы транскрипции, специфически связывают кальцитриол; дефекты рецепторов приводят к развитию ряда форм резистентного к витамину D рахита.

Камптодактилия — сгибательная контрактура в межфаланговых суставах пальцев кисти.

Канал ионный

Водные кк., см. «Аквапорины».

Калиевые кк. (K^+-к.) — интегральные мембранные белки, обнаружены в плазмолемме всех клеток; их функции: поддержание МП, регуляция объёма клетки, модуляция электрической возбудимости нервных и мышечных структур. Существуют *потенциалозависимые* K^+-к. и *потенциалонезависимые* (в том числе активируемые Ca^{2+} и выпрямляющие) K^+-к. Выпрямляющие K^+-к. контролируют МП и возбудимость мембраны нейронов и кардиомиоцитов. **G-белок-зависимый K^+-к.** присутствует в кардиомиоцитах и открывается при взаимодействии ацетилхолина с его рецептором в составе комплекса «G-белок + мускариновый холинорецептор».

Кальциевые кк. (Ca^{2+}-к.) плазмолеммы и *депо кальция* участвуют в сокращении, секреции (в том числе гормонов и нейромедиаторов) и множестве иных клеточных процессов. Существуют потенциалозависимые (активируемые при деполяризации клеточной мембраны) и управляемые рецепторами (например, адренергическими) Ca^{2+}-к. Ca^{2+}-к. — белковые комплексы, состоящие из нескольких СЕ (α_1, α_2, β, γ, δ). Изоформы СЕ α_1 (4 изоформы) и β (2 изоформы) определяют разнообразие Ca^{2+}-к. и их свойства. Так, в состав Ca^{2+}-к. скелетных мышечных волокон, кардиомиоцитов, нейронов, эндокринных клеток входят разные α_1-СЕ. Фармакологические и кинетические характеристики Ca^{2+}-к. позволили выделить Ca^{2+}-к. типов **L** (от long lasting, медленные), **T** (от transient, быстрые), **N** (от neuronal, нейронные), **P** (от имени ***Purkinje***). В скелетной мышце Ca^{2+}-к. L-типа работают как потенциалозависимые сенсоры, контролирующие рианодинчувствительные Ca^{2+}-к. в мембране саркоплазматического ретикулума.

Лигандзависимые кк. Рецепторы инозитол 1,4,5-трифосфата функционируют как инозитол 1,4,5-трифосфатзависимые Ca^{2+}-к. в различных клеточных типах. Рецептор инозитол 1,4,5-трифосфата типа I (IP_3R1) наиболее распространён в ЦНС, присутствует в больших количествах в клетках *Пуркинье*, в нейронах области CA1 гиппокампа, хвоста и покрышки, коры больших полушарий. Мутации гена IP_3R1проявляются тяжёлой атаксией, тоническими или тонико-клоническими судорогами, приступами эпилепсии.

Натриевые кк. (Na^+-к.). В возбудимых структурах (например, скелетные мышечные волокна, кардиомиоциты, нейроны) Na^+-к. генерируют ПД, точнее — начальный этап деполяризации мембраны. Na^+-к. присутствуют практически в любой клетке, не обязательно генерирующей ПД. Потенциаловозбудимые Na^+-к. — гетеродимеры; в их состав входят большая α-СЕ с M_r около 260 кД и несколько β-СЕ (M_r 33—38 кД). Свойства Na^+-к. определяет трансмембранная α-СЕ (известно минимально 6 органоспецифичных изоформ). Генные дефекты α-СЕ — причина ряда заболеваний с эпизодически возникающей мышечной адинамией — инактивация Na^+-к. приводит к продолжительной деполяризации сарколеммы. Тетродотоксинрезистентные потенциалозависимые Na^+-к. (ттрNa^+-к.) присутствуют в плазмолемме чувствительных нейронов ма-

лого диаметра, участвующих в образовании С-волокон; аминокислотная последовательность белка ттрNa$^+$-к. на 65% идентична молекуле тетродотоксин-чувствительного Na$^+$-к. в кардиомиоцитах.

Рецепторзависимые кк. открываются или закрываются при участии нейромедиаторов, биогенных аминов, АТФ, циклических нуклеотидов. Например, в клетках обонятельной выстилки внутриклеточный цАМФ связывается с цитоплазматическим участком каналообразующего белка.

Хлорные кк. (Cl$^-$-к.) участвуют в контроле электровозбудимости мембраны, трансэпителиальном транспорте и, возможно, в регуляции объёма клетки. Мутации гена *CLCN1*, кодирующего белок экспрессируемого в мышце Cl$^-$-к., являются причиной врождённой миотонии. Мутации гена *CLCN5*, кодирующего белок Cl$^-$-к. CLC5, являются причиной гиперкальциурического нефролитиаза при болезни *Дента*, связанном с Х-хромосомой рецессивном нефролитиазе и связанном с Х-хромосомой гипофосфатемическом рахите. Камни почки (нефролитиаз), встречающиеся у 12% мужчин и у 5% женщин, в 45% случаев являются проявлениями врождённых заболеваний и чаще всего связаны с гиперкальциурией.

Кандидомикоз (кандидоз) — микоз, вызванный грибами рода *Candida*, в особенности *C. albicans* (см., например, синдром *Йова*).

Каннабис — высушенные женские цветки конопли *Cannabis sativa* var *indica* (семейство *Moraceae*); при курении или употреблении внутрь оказывающие галлюциногенное действие (использовали как успокаивающее и аналгезирующее, из-за психоактивного действия официально в медицине не применяются [исключая ограниченное использование при ятрогенной анорексии, особенно при онкохемо- и радиотерапии]). ⇔ марихуана. **Производные каннабиса**: марихуана, гашиш, анаша, *план*, *дурь*, *паль*, *травка* и др.

Канцерофобия — навязчивый страх заболеть раком.

Капсаицин — острый компонент красного перца, избирательно активирует субпопуляцию чувствительных ноцицептивных нейронов, нейротоксин С-волокон, агонист ваниллоидных рецепторов чувствительных нейронов, ответственных за болевую рецепцию; индуцирует секрецию вещества Р и пептида, связанного с кальцитониновым геном (CGRP), из афферентных волокон; участвует в активации рецепторов NMDA, также влияет на активацию рецепторов AMPA и каината; как и АТФ может активировать рецепторзависимые катионные каналы в чувствительных нейронах спинномозговых узлов.

Кардиоверсия — восстановление нормального сердечного ритма воздействием на миокард разряда конденсатора высокого напряжения. Обычно под к. понимают электроимпульсную к. ⇔ электроимпульсная терапия.

Электрическая (электроимпульсная) к. — воздействие на миокард разрядом высокого напряжения. Предсердные аритмии купируют разрядом мощностью 25—50 Дж. Мерцательная аритмия, пароксизмальная желудочковая тахикардия требуют разряда не менее 100 Дж, фибрилляция желудочков — не менее 200 Дж. При повторных попытках следует применять разряды максимальной мощности, до 320—400 Дж. Электроды должны быть смазаны специальной пастой. Если больной в сознании, необходима седативная терапия. Постоянный контроль дыхания и АД.

Кардиолипин — очищенный спиртовой экстракт сердечной мышцы быка; составная часть кардиолипинового Аг.

Кардиомиопатия — первичное поражение миокарда, вызывающее нарушение функций сердца и не являющееся следствием заболеваний венечных артерий, клапанного аппарата, перикарда, артериальной гипертензии или воспаления. ВОЗ (1995) предложена следующая классификация кардиомиопатий (табл. п-04).

Таблица п-04. Классификация кардиомиопатий (к.)

Функциональная классификация
Дилатационная к.
Гипертрофическая к.
Рестриктивная к.
Аритмогенная к. правого желудочка*
Специфические кардиомиопатии
Ишемическая к. (вследствие ИБС)
К. в результате клапанных пороков сердца
Гипертоническая к.
Воспалительная к.
Метаболические к. (эндокринные, семейные «болезни накопления» и инфильтрации, дефициты витаминов, амилоидоз)
Генерализованные системные заболевания (патология соединительной ткани, инфильтрации и гранулёмы)
Мышечные дистрофии
Нейромышечные нарушения
Аллергические и токсические реакции
Перипортальная к. (во время беременности и после родов)
Неклассифицируемые к. (причины неизвестны)

* Аритмогенная к. правого желудочка — замена участка миокарда правого желудочка на жировую или фиброзную ткань (℞), проявляется желудочковой тахикардией из правого желудочка.

При гипертрофических кк. наблюдают утолщение перегородки сердца и стенки левого желудочка с выраженной дегенерацией кардиомиоцитов (среди причин: мутации гена тяжёлой β-цепи сердечного миозина, TnT, тропомиозина). При дилатационной к. наблюдается расширение полостей сердца (среди причин: множественные делеции митохондриальной ДНК, мутации гена дистрофина с характерной нейтропенией (синдром *Барта*)).

В клинической практике широко используется функциональная классификация кардиомиопатий, подразделяющая патологические изменения в сердце на три типа: дилатация, гипертрофия, рестрикция.

- Дилатация характеризуется преобладанием расширения полостей над гипертрофией и преобладанием систолической сердечной недостаточности.
- Гипертрофия характеризуется утолщением стенок сердца (как с обструкцией выносящего тракта левого желудочка, так и без неё) и возможностью развития диастолической сердечной недостаточности.
- Рестрикция проявляется неадекватным расслаблением миокарда левого желудочка, вызывающим ограничение диастолического наполнения левого желудочка.

Кардиостимулятор — аппарат для стимуляции сердца генерируемыми электрическими импульсами.

Кардиостимуляция — см. «Электрокардиостимуляция».

Кариотип — хромосомный набор клетки или организма.

Карнитин — витаминоподобное вещество, участвующее в переносе ацила через мембраны митохондрий.

Карнозинемия, см. «Недостаточность карнозиназы».

Карциноматоз — состояние, развивающееся в исходе диссеминации рака различной локализации, когда в опухолевый процесс вовлекается несколько органов. ⇔ множественное очаговое метастазирование рака ⇔ карциноз милиарный.

Каспазы — (относящиеся к апоптозу цистеиновые протеазы CASP) аспартатспецифические протеазы, ключевые ферменты воспаления и апоптоза, осуществляют деградацию множества клеточных белков, функционируют во внутриклеточных сигнальных путях на промежуточных и завершающих стадиях реализации апоптоза. В апоптозе участвуют два класса к. — инициаторы и эффекторы. Проапоптозным сигналом активируются инициаторные к. (к.-2, -8 и -9). Инициаторные к. процессируют эффекторные к. (к.-3, -6 и -7), действие которых и приводит к гибели клетки вследствие расщепления специфических субстратов, в первую очередь ферментов метаболизма нуклеиновых кислот (например, поли[АДФ-рибоза] полимераза, КФ 2.4.2.30).

Номенклатура кк. предложена Alnemri и соавт. (1996). У человека известно 11 кк. семейства ICE/CED-3 (ICE — от Interleukin 1β Converting Enzyme [каспаза 1], КФ 3.4.22.36; CED-3 — от CEll Death gene ced-3 почвенной нематоды *Caenorhabditis elegans*). Для членов этого семейства предложено тривиальное имя «каспаза» — «caspase» («c» от «cysteine»), «aspase» от «asp» («aspartic acid» — расщепление полипептида после остатка аспарагиновой кислоты). Для обозначения отдельных каспаз добавляется номер фермента (к.—1, к.—2, ..., к.—10, к.—13).

Катакальцин, см. «Кальцитонин».

Катепсины — внутриклеточные протеолитические ферменты, катализирующие гидролитическое расщепление пептидной связи.

Катетер — приспособление в виде трубки для введения различных жидких веществ в естественные просветы и полости тела, а также для извлечения их содержимого с диагностической или лечебной целью.

***Суона—Ганца* к.** — тонкий (№5 по французской шкале кк.), очень гибкий к. с баллончиком, вводимый по направлению тока крови через сердце в лёгочную артерию. Присутствие его в небольшой артериальной ветви временно приостанавливает в ней кровоток (за счёт обтурации раздутым баллончиком), после чего регистрируют давление проксимальнее места обструкции.

Катехоламины — пирокатехины с алкиламином в боковой цепи. Физиологически активные вещества, относящиеся к биогенным моноаминам, являющиеся медиаторами (норадреналин, дофамин) и гормонами (адреналин, норадреналин).

Катехол-*о*-метилтрансфераза (ген *COMT*, 22q11.2, 116790, КФ 2.1.1.6) катализирует перенос метильной группы от S-аденозилметионина на катехоламины, а также на ЛС, применяемые при лечении артериальной гипертензии, бронхиальной астмы, болезни *Паркинсона*.

Каузалгия — стойкое ощущение жжения, развивающееся обычно после прямого или непрямого (сосудистого) повреждения чувствительных волокон периферического нерва; сопровождается изменением температуры кожи и потливостью.

Кахектин, см. «Фактор некроза опухолей α».

Квашиоркор (язык Ga [Гана], «красный Кваши» [Kwashi — имя мальчика]; «болезнь первенца после рождения следующего ребёнка»). Заболевание африканских аборигенов, преимущественно детей младшего возраста; характерны анемия, отёки, вздутый живот, депигментация кожи, отсутствие или изменение цвета волос, выраженная гипоальбуминемия и обильный стул, содержащий непереваренную пищу. К. — типичный пример несбалансированной алиментарной недостаточности белка, когда в пище преобладают углеводы. ⇔ гидрокахексия ⇔ пеллагра детская ⇔ синдром *депигментация—отёк*.

Келоид — узловатая продолговатая масса гипертрофированной рубцовой ткани. Образуется в собственно коже и подлежащих тканях после травм, оперативных вмешательств, ожогов, тяжёлых заболеваний кожи (например, кистозных угрей).

Кетоацидоз диабетический — неотложное состояние, развивающееся в результате абсолютного (как правило) или относительного (редко) дефицита инсулина, характеризующееся гипергликемией, метаболическим ацидозом и электролитными нарушениями. Крайнее проявление д.к. — кетоацидотическая кома. **Частота** — 46 случаев на 10 000 пациентов, страдающих СД. Преобладающий возраст — до 30 лет. **Факторы риска** · Поздняя диагностика СД · Неадекватная инсулинотерапия · Сопутствующие острые заболевания и травмы · Предшествующая дегидратация · Беременность, осложнённая ранним токсикозом. **Этиопатогенез** · Гипергликемия. Недостаток инсулина снижает утилизацию глюкозы на периферии и, наряду с избытком глюкагона, обусловливает усиленное образование глюкозы в печени за счёт стимуляции глюконеогенеза, гликогенолиза и ингибирования гликолиза. Распад белка в периферических тканях обеспечивает приток аминокислот к печени (субстраты для глюконеогенеза) · В результате развиваются осмотический диурез, гиповолемия, дегидратация и выведение натрия, калия, фосфата и других веществ с мочой. Уменьшение ОЦК ведёт к освобождению катехоламинов, препятствующих действию инсулина и стимулирующих липолиз · Кетогенез. Липолиз, возникающий в результате недостатка инсулина и избытка катехоламинов, мобилизует свободные жирные кислоты из депо в жировой ткани. Вместо реэтерификации поступающих свободных жирных кислот в триглицериды печень переключает их метаболизм на образование КТ † Глюкагон увеличивает уровень карнитина в печени, обеспечивающего попадание жирных кислот в митохондрии, где они подвергаются β-окислению с образованием кетоновых тел † Глюкагон уменьшает содержание в печени малонил-КоА, ингибитора окисления жирных кислот · Ацидоз. Повышенное образование в печени кетоновых тел (ацетоацетата и β-гидроксибутирата) превышает способность организма к их метаболизированию или экскреции † Ионы водорода кетоновых тел соединяются с бикарбонатом (буфер), что приводит к падению содержания бикарбоната сыворотки и снижению pH † Компенсаторная гипервентиляция приводит к уменьшению pCO_2 в артериальной крови † Вследствие повышенных уровней ацетоацетата и β-гидроксибутирата плазмы возрастает анионная разница † Результат — метаболический ацидоз с увеличенной анионной разницей. **Лабораторные исследования** · Повышение концентрации ГПК до 13,88–44,4 ммоль/л · Увеличение содержания КТ в крови и моче (для определения содержания КТ обычно используют нитропруссид, реагирующий с ацетоацетатом) · Глюкозурия · Гипонатриемия · Гиперамилаземия · Гиперхолестеринемия · Увеличение содержания мочевины в крови · Бикарбонат сыворотки крови <10 мэкв/л, pH крови снижен · Гипокалиемия (на начальном этапе возможна гиперкалиемия) · Уменьшение pCO_2 артериальной крови · Повышение осмолярности плазмы (более 300 мосм/кг) · Увеличение анионной разницы. **Дифференциальный диагноз** · Гиперосмолярная некетоацидотическая кома · Кома молочнокислая диабетическая · Гипогликемическая кома · Уремия.

Кетостероиды (17-кетостероиды, 17-КС) — промежуточные продукты превращения стероидных гормонов, молекулы которых имеют кетогруппу в 17-м положении; определение концентрации к. в крови и моче часто используют в диагностике некоторых эндокринных болезней.

Кинезин — компонент тубулин-кинезинового хемомеханического преобразователя. К. и *тубулины* микротрубочек образуют молекулярный мотор. К. обеспечивает транспорт органелл из одной части клетки в другую вдоль микротрубочек

(например, аксонный транспорт, перемещение хромосом). Перемещение органелл вдоль микротрубочек с участием к. осуществляется в направлении (+)-конца микротрубочек.

Кинины — группа биологически активных полипептидов, образующихся в тканях и плазме крови при различных повреждающих воздействиях. Кк. вызывают повышение сосудистой проницаемости, расширение просвета сосудов, снижение АД, сокращение ГМК, болевой эффект, а также участвуют в регуляции деятельности желёз внешней секреции.

Кислота

Арахидоновая к. — жирная к., мобилизуемая из фосфолипидов клеточной мембраны; окисляется с помощью циклооксигеназы и липооксигеназы. В результате окисления образуются Пг, тромбоксаны, лейкотриены и ряд других производных, обладающие высокой и разносторонней физиологической активностью.

Гомованилиновая к. — фенол, присутствующий в моче, продукт разложения тирозина, ДОФА и гидрокситирамина.

Гомогентизиновая к. — промежуточный продукт обмена фенилаланина и тирозина, представляющий собой 2,5-диоксифенилуксусную кислоту. Г.к. обнаруживают в сыворотке крови и моче больных алкаптонурией.

Жёлчные кк. — таурохолевая и гликохолевая кислоты (применяют при нарушении секреции жёлчи и при печёночных коликах).

Мочевая к. — конечный продукт пуринового обмена в организме человека (2, 6, 8-триоксипурин). Концентрация м.к. в крови повышена при нефритах, лейкозах, подагре и некоторых других болезнях.

Полиеновые кк. — жирные кислоты более чем с одной двойной связью в углеродной цепи (например, линолевая, линоленовая и арахидоновая).

Ретиноевая к. (витамин A_1) — ретинальдегид, у которого радикал -CHO окислен до -COOH; используют для лечения акне; играет важную роль в процессах роста и дифференцировки; связывается с ядерными рецепторами типа RAR.

Сиаловые кк. — одноосновные полиоксиаминокислоты, являющиеся производными нейраминовой кислоты и входящие в состав гликопротеидов и гликолипидов.

Фолиевая к. (фолаты) — фактор кроветворения, поступает с пищей и всасывается в тонкой кишке. Ф. в качестве кофермента участвует в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований. Алиментарный дефицит ф. — редкое явление; может развиться у грудного ребёнка, вскармливаемого коровьим или козьим молоком, а также у детей с тяжёлой анорексией. Нарушение всасывания ф. наблюдают при синдромах мальабсорбции (болезнь *Крона*, целиакия) тонкой кишки. Повышенная потребность в ф. развивается при состояниях, сопровождающихся усилением метаболических процессов (беременность, хронический гемолиз, злокачественные новообразования). Нарушения метаболизма ф. могут вызвать некоторые противосудорожные препараты (фенитоин и фенобарбитал).

Кифоз — искривление позвоночника в сагиттальной плоскости с образованием выпуклости, обращённой кзади.

Кифосколиоз — кифоз, сочетающийся со сколиозом.

Классификация REAL (Revised Europian–American classification of Lymphoid neoplasms) — табл. п-05.

Клаустрофобия (от лат. *clausula*, заключение, *claustrum*, ограда) — боязнь закрытого пространства.

Клетка — главный гистологический элемент. Два других гистологических элемента *клеточного типа* — симпласт и синцитий — образуются из отдельных клеток.

Таблица п-05. Пересмотренная (Европейско-Американская) классификация лимфоидных гемобластозов (По «Robbins Pathological Basis of Disease». — 2000. — с. 652)

Пре-В-клеточные опухоли
† Пре-В-лимфобластный лейкоз/лимфома
Пре-Т-клеточные опухоли
† Пре-Т-лимфобластный лейкоз/лимфома
Опухоли периферических Т-клеток
• Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов
Лимфоплазмоцитарная лимфома
Лимфома из плащевых клеток
• Фолликулярная лимфома
Лимфома из клеток краевой зоны
Волосатоклеточный лейкоз
• Плазмоцитома/миелома плазмоцитарная
• Диффузная лимфома из больших лимфоцитов
† Лимфома *Беркитта*
Опухоли периферических Т-клеток и NK-клеток
Хронический Т-клеточный лимфолейкоз
Лейкоз из крупных зернистых лимфоцитов
Грибовидный микоз и синдром *Сезари*
Т-клеточная лимфома
Ангиоиммунобластическая Т-клеточная лимфома
Ангиоцентрическая лимфома (лимфома из NK- и Т-клеток)
Кишечная Т-клеточная лимфома
Лейкоз/лимфома Т-клеточная взрослых
Анапластическая крупноклеточная лимфома

† — наиболее частые гемобластозы у детей и подростков. · — наиболее частые гемобластозы у взрослых.

Разнообразные гистологические элементы *неклеточного типа* конструируются из макромолекул, синтезированных в клетках и секретированных в межклеточное вещество.

G-кк. — эндокринные кк., секретирующие гастрин.

LE- кк. (от *lupus erythematosus* — красная волчанка) — лейкоциты, фагоцитировавшие ядерный материал.

Альвеолярные кк. — кк., выстилающие полость альвеол лёгких. Выделяют плоские (типа I, респираторные) и большие (типа II, синтезирующие сурфактант) кк. Альвеолярные макрофаги — отдельный клеточный тип, функционирующий на поверхности альвеол. ⇔ пневмоциты ⇔ альвеолоциты.

Антигенпредставляющая к. — захватывающая, расщепляющая и представляющая (процессирующая) Аг (эпитоп) клетка. А.к. предъявляет Аг другим иммунокомпетентным к. в ходе их взаимодействия при иммунном ответе. А.к. присутствуют преимущественно в коже, лимфатических узлах, селезёнке и тимусе. Это макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты, фолликулярные отростчатые клетки лимфоузлов и селезёнки, клетки *Лангерханса*, М-клетки в лимфатических фолликулах пищеварительного тракта, эпителиальные клетки вилочковой железы. А.к. вырабатывают ИЛ1 и другие цитокины, секретируют $ПгЕ_2$,

угнетающий иммунный ответ; γ-ИФН усиливает фагоцитарную и цитолитическую активность макрофагов.

Волчаночные к. — см. LE-к.

Гигантская к. ***Пирогова—Лангханса*** — многоядерная гигантская к. с периферическим расположением овальных ядер; наблюдают при туберкулёзе и других инфБ: **Туберкулёз**: группа макрофагов фагоцитирует микобактерии туберкулёза и сливается с образованием гигантской к. инородных тел (признак продуктивного воспаления — некрофаги *Подвысоцкого*, гигантские к. *Пирогова—Лангханса*). **ВИЧ-инфекция**: многоядерные гигантские к. в белом веществе головного мозга при подостром энцефалите, вызванном ВИЧ-I.

Дендритная к. (антигенпредставляющая к.) — костномозгового (моноцитарного) генеза отростчатая к. лимфоидной ткани, характеризуется высоким уровнем экспрессии молекул MHC I или MHC II, захватывает Аг, мигрирует в лимфоидные органы, где представляет антигенные пептиды Т-лимфоцитам; д.к. тимуса принимают участие в удалении аутореактивных Т-к.

***Ито* к.** — отростчатая к. в пространстве *Диссе* или между гепатоцитами; метаболизирует и накапливает ретиноиды; в цитоплазме находятся жировые капли, содержащие витамин А; вместе с эндотелиальными клетками и гепатоцитами участвует в синтезе и секреции макромолекул межклеточного матрикса; маркёрами к. служат десмин, гладкомышечный актин, витамин А, 5'-нуклеотидаза. ⇔ жиронакапливающая к. ⇔ перисинусоидная к. ⇔ парасинусоидная звёздчатая к.

***Лангерханса* к.** — антигенпредставляющая и процессирующая Аг **дендритная к.** эпидермиса моноцитарного генеза, содержит специфические гранулы; Л.к. несут поверхностно-клеточные рецепторы Ig (Fc) и комплемента (C3), экспрессируют Аг MHC II, участвуют в кожных реакциях гиперчувствительности отсроченного типа; локализуются в различных эпителиях (кожи, воздухоносных путей); адгезия Л.к. и кератиноцитов опосредуется Е-кадгерином. Поскольку Л.к. имеют ограниченную способность к самоподдержанию, происходит постоянная их репопуляция в эпидермисе за счёт миграции сюда предшественников из костного мозга; после взаимодействия с Аг в эпидермисе Л.к. мигрируют в региональные лимфатические узлы.

Париетальная к. — к. фундальной железы желудка, секретирует соляную кислоту, попадающую затем в выводной проток железы по тонким разветвлённым канальцам. ⇔ обкладочная к. ⇔ гландулоцит париетальный.

***Пенистая* к.** — к. с бледноокрашенной, вакуолизированной цитоплазмой (обычно макрофаг, поглотивший и аккумулировавший продукты, особенно липиды, растворившиеся при изготовлении препарата). ⇔ ксантомная к.

***Пирогова-Лангханса* к.** — многоядерная гигантская к., характеризующаяся периферическим расположением овальных ядер. Выявляют при туберкулёзе, саркоидозе и ряде других болезней.

Плазматическая к. — овальная к. с эксцентрично расположенным ядром и радиальным распределением хроматина. Цитоплазма базофильна, что связано с насыщенностью к. эргастоплазмой (исключая овальный светлый участок — область расположения комплекса *Гольджи*). Клоны п.к. дифференцируются из В-лимфоцитов и ответственны за синтез АТ. ⇔ плазмоцит.

Тучные к. морфологически и функционально сходны с базофилами крови, но это различные клеточные типы. Т.к., как и базофил, происходят из предшественника в костном мозге, но окончательную дифференцировку проходят в соединительной ткани. Т.к. — резидентные клетки соединительной ткани. Их особенно много в коже, в слизистой оболочке органов дыхательной и пищевари-

тельной систем, вокруг кровеносных сосудов. Т.к. содержат многочисленные крупные метахроматические гранулы (модифицированные лизосомы). В мембрану клетки встроены различные рецепторы, в том числе рецепторы к Fc-фрагменту IgE.

Гранулы т.к. Т.к. синтезируют и накапливают в гранулах разнообразные БАВ, медиаторы и ферменты: гепарин (гепаринсульфат), гистамин, триптазу, химазу, эластазу, дипептидазу, активатор плазминогена, кислые гидролазы, фактор хемотаксиса эозинофилов (ECF), фактор хемотаксиса нейтрофилов (NCF). Основной компонент гранул т.к. — отрицательно заряженный сульфатированный гликозаминогликан гепарин, синтезируемый и запасаемый исключительно т.к. Секретируемый клеткой гепарин связывает циркулирующий в крови антитромбин III, резко усиливая его противосвёртывающую активность. Гистамин вызывает сокращение ГМК, гиперсекрецию слизи, увеличение проницаемости сосудов с развитием отёка. Триптаза способствует расщеплению фибриногена, конверсии C3 в анафилатоксин C3a, активации коллагеназы, деградации фибронектина. Триптаза, химаза, карбоксипептидаза B, другие протеазы и кислые гидролазы, выделяясь из дегранулирующей клетки, вызывают разрушение тканевого матрикса. При активации т.к. (наряду с секрецией содержимого гранул) образуются метаболиты арахидоновой кислоты — Пг, тромбоксан $ТХА_2$ и лейкотриены. Эти медиаторы обладают вазо- и бронхоактивными свойствами. Из мембранных фосфолипидов также образуется фактор активации тромбоцитов (PAF), относящийся к наиболее сильным спазмогенам.

Функции т.к. Т.к. участвует в воспалительных и аллергических реакциях. Активация и дегрануляция тучных клеток, как и базофилов, опосредована IgE. Т.к. имеют высокоаффинные поверхностные рецепторы к Fc-фрагментам IgE. Связывание Аг (аллергена) с молекулой IgE на поверхности т.к. сопровождается экзоцитозом содержимого гранул, образованием метаболитов арахидоновой кислоты.

***Хофбауэра* к.** — крупная к. в соединительной ткани ворсинки хориона, аналог макрофага, относится к системе мононуклеарных фагоцитов.

Энтероэндокринные к.: **D-к.** вырабатывают соматостатин, расположены в островках поджелудочной железы, в фундусе и антруме желудка, активируются гастрином и холецистокинином, их функция угнетается ацетилхолином (через $м_2$- или $м_4$-холинорецепторы) и соматостатином; соматостатин, вырабатываемый D-к. антральной и фундальной частей желудка, воздействует на ECL- и G-кк. этих же областей. **ECL-к.** слизистой оболочки желудка содержат многочисленные аминсодержащие везикулы; накопление амина внутри везикул реализуется за счёт H^+/амин-обменника; ECL-к. декарбоксилируют гистидин, вырабатывают, хранят и секретируют гистамин, содержат 2,8—4,3 пг гистамина (для сравнения: тучная клетка содержит 12—20 пг), играют центральную роль в регуляции выработки соляной кислоты париетальными клетками; стимулируются лигандами, действующими через рецепторы холецистокинина B, гастрина, β-адренорецепторы и холинорецепторы (10—30% клеток). **G-к.** ЖКТ вырабатывает гастрин, G-кк. в антральной части желудка играют важную роль в регуляции секреции соляной кислоты; активируются ацетилхолином и гастрин-рилизинг-гормоном, а угнетаются соматостатином; G- и D-клетки антральной части желудка раздражаются кислым содержимым или ароматическими аминокислотами.

Эпителиоидная к. **1.** К. неэпителиального генеза, имеющая сходство с эпителиальной к. (например, ГМК; плотное пятно околоклубочкового комплекса почки). **2.** Большой мононуклеарный гистиоцит, имеющий характеристики эпите-

лиоцитов (в частности, в составе гранулём имеют полигональную форму и эозинофильную цитоплазму).

Клинодактилия — латеральное или медиальное искривление пальца.

Клиренс (англ. *clearance*, очищение) — скорость очищения крови (реже — других сред и тканей организма) от какого-либо вещества в процессе его химических превращений, перераспределения в организме и/или выделения из организма. Определяют как объём крови (в мл), полностью освобождаемой от этого вещества за 1 мин, или (реже) как скорость убывания индикаторного вещества из исследуемого органа или ткани (например, по полупериоду элиминации).

Мукоцилиарный к. — физиологический механизм выделения слизи из трахеобронхиального дерева благодаря скоординированным колебательным движениям мерцательных ресничек многорядного мерцательного эпителия, которым покрыта слизистая оболочка стенок бронхов.

Клон — генетически однородное потомство одной клетки.

Клеточный к. — группа клеток, происходящая от одной родоначальной клетки-предшественницы. Представление о клоне возникло в иммунологии. При попадании в организм Аг одна иммунокомпетентная клетка усиленно размножается и образуется большое количество одинаковых клеток (клон), способных синтезировать АТ против этого Аг. Согласно клональной теории развития, структуры зародыша формируются из ограниченного количества клонов. Опухоли также развиваются как клоны, происходящие от одной трансформированной клетки.

Клонирование — процедура воспроизведения генетически однородных элементов организма и клетки, а также и самих организмов

Гена к. — получение необходимого числа (миллионов) идентичных копий определённого участка ДНК с использованием для этих целей микроорганизмов.

Организма к. — получение генетически идентичной копии какого-либо организма (в том числе млекопитающего) из генома соматической клетки. Стандартная процедура о.к.: замена ядра яйцеклетки ядром соматической клетки с последующей имплантацией полученной клеточной химеры в матку псевдоматери.

Клонорхоз — гельминтоз из группы трематодозов, вызываемый *Clonorchis sinensis*, характеризующийся развитием холангита, гепатита или панкреатита; возникает при употреблении в пищу зараженной рыбы; распространен в странах Дальнего Востока, в Нижнем Приамурье.

Кобаламины — общее наименование кофакторов группы витамина B_{12} (например, аденозилкобаламин и метилкобаламин). Дефекты метаболизма приводят к сочетанному или изолированному развитию гомоцистинурии и недостаточности метилмалоновой кислоты (см. «Ацидурия метилмалоновая»).

Койлонихия — дефект в виде вогнутости ногтевых пластинок. ⇔ ложкообразный ноготь ⇔ вогнутый ноготь ⇔ блюдцеобразный ноготь.

Коканцерогены — агенты, которые сами не вызывают опухолей, но потенцируют действие канцерогенов и обычно ускоряют возникновение новообразований.

Коклюш — острая инфБ, вызванная *Bordetella pertussis*. Характеризуется воспалением гортани, трахеи и бронхов, вызывающим повторные приступы спастического кашля. Эти приступы повторяются до тех пор, пока не происходит утомление дыхания. На этом цикл заканчивается шумным инспираторным стридором («коклюшным дыханием»), вызванным спазмом гортани.

Коллагенозы — см. «Болезни коллагеновые».

Колобома радужки — щелевидный дефект радужной оболочки глаза.

Колоноскопия — визуальное исследование состояния внутренней поверхности ободочной кишки с помощью колоноскопа.

Кольцо

***Вальдейера–Пирогова* к.** — лимфатическое глоточное кольцо. Совокупность миндалин входа в глотку из полости рта и носа. Представлено двумя нёбными, двумя трубными, глоточной и язычной миндалинами.

***Кэбота* кк.** — образования в эритроцитах в форме кольца, восьмёрки или скрипичного ключа, являющиеся, вероятно, остатками ядерной оболочки. Возникают при некоторых анемиях.

Кома — тяжёлое бессознательное состояние, требующее немедленной медицинской помощи.

Гиперосмолярная некетоацидотическая к. — к. с гипергликемией, гипернатриемией, гиперхлоремией и азотемией, обусловленная повышением осмолярности плазмы крови без повышения содержания кетоновых тел на фоне резкой дегидратации организма. Возникает, как правило, при ИНСД. **Факторы риска**: недостаточная компенсация СД, интеркуррентные заболевания, сопровождающиеся дегидратацией; длительный приём диуретиков и глюкокортикоидов, гемодиализ. **Патогенез.** · Дефицит инсулина обусловливает гипергликемию с последующей глюкозурией, осмотическим диурезом и полиурией, усиливающей предшествующую дегидратацию. · Развивается гиповолемия с повышением секреции альдостерона, способствующим задержке натрия, гипокалиемии и повышению осмолярности крови. · Гиперосмолярность крови приводит к нарушению гемодинамики (артериальная гипотензия), олигурии и анурии. · Повышается склонность к тромбообразованию (с возможным развитием синдрома ДВС). · Дегидратация головного мозга приводит к появлению неврологических симптомов (судороги, нистагм, гемипарезы). · Отсутствие кетоацидоза объясняют частично сохранённой продукцией эндогенного инсулина, достаточного для блокирования липолиза и кетогенеза, но недостаточного для снижения гипергликемии. **Проявления** определяются дегидратацией. **Осложнения**: отёк мозга при избыточном введении 0,45% раствора NaCl.

Диабетическая к. — к., развивающаяся при тяжёлом СД в результате снижения снабжения кислородом ЦНС (возникает вследствие выраженного кетоацидоза). ⇔ *Куссмауля* к.

Микседематозная к. возникает при отсутствии лечения тяжёлого гипотиреоза. Это серьёзное осложнение может развиться постепенно (в течение нескольких лет) или быстро — в ответ на провоцирующие факторы (например, инфекции и переохлаждение). Летальность составляет 50–75%. **Патогенез** обусловлен угнетением дыхательного центра, прогрессирующим снижением сердечного выброса, нарастающей гипоксией мозга и гипотермией в результате падения скорости основных метаболических процессов и утилизации кислорода. Гипокортицизм — важнейшее звено патогенеза, определяющее течение и прогноз комы. **Проявления**: тяжёлое угнетение сознания, выраженная гипотермия, шок, гиповентиляция лёгких в сочетании с накоплением жидкости в плевральной, перикардиальной и брюшной полостях, резкое снижение диуреза, непроходимость кишечника. **Диагностика**: гипоксия, гиперкапния, гипогликемия, гипонатриемия, гиперхолестеринемия, увеличение Ht, низкие уровни T_3, T_4 и высокий уровень ТТГ. **Лечение** (неотложная терапия): левотироксин, преднизолон или гидрокортизон в сочетании с другими противошоковыми мероприятиями. **Синоним**: кома гипотиреоидная.

Молочнокислая к. развивается вследствие накопления в крови и тканях избытка МК. Наблюдают, как правило, у больных ИНСД пожилого возраста на фоне почечной недостаточности и гипоксии. **Патогенез.** · Относительный дефицит инсулина приводит к ингибированию активности пируват дегидрогеназы с по-

вышением количества пирувата и МК. · Гипоксия ведёт к анаэробному окислению глюкозы с образованием МК. **Проявления**: общая слабость, боли в мышцах, уменьшение диуреза вплоть до анурии, дыхание типа *Куссмауля* без запаха ацетона изо рта, нарушение гемодинамики (артериальная гипотензия вплоть до коллапса и тахикардия). **Лечение**. · Для устранения ацидоза — натрия гидрокарбонат (под контролем pH крови). · Метиленовый синий в/в. · При артериальной гипотензии — гидрокортизон в/в каждые 4 ч. · Большие дозы кокарбоксилазы. · Гипербарическая оксигенация.

Комедон — папула, состоящая из ороговевших масс, выходящих из волосяных фолликулов с воспалительными проявлениями. Различают открытые кк. (чёрные угри) или закрытые кк. (белые угри).

Комиссуротомия — хирургическая операция: разделение спаек при стенозе клапанного отверстия сердца.

Комплекс

Иммунный к. — Аг, связанный со специфическим АТ. Возможно также присоединение компонентов комплемента; может преципитировать или оставаться растворимым.

Мембраноатакующий к. — к., состоящий из компонентов комплемента (С5-С9), который, будучи в активном состоянии, связывается с мембраной клетки-мишени и пенетрирует её, создавая канал для ионов и воды, вследствие чего клетка набухает, а её мембрана разрывается.

Околоклубочковый (юкстагломерулярный) **к.** Регуляция функции нефрона осуществляется с помощью элементов о.к. О.к. образован тремя типами клеток, расположенных у корня клубочка. Первый тип — юкстагломерулярные клетки — видоизменённые и содержащие гранулы ГМК средней оболочки приносящей артериолы. Второй тип — юкставаскулярные клетки (*Гормагтига*), расположенные между приносящей и выносящей артериолами. Третий тип — эпителиальные клетки дистального канальца в месте его контакта с корнем клубочка (клетки плотного пятна). О.к. интенсивно иннервирован, к юкстагломерулярным клеткам подходят многочисленные адренергические волокна.

Комплемент — комплекс сывороточных белков, активация которых происходит путём серии взаимодействий, приводящих к ферментативному расщеплению. Происходит по одному из двух путей: в случае иммунного гемолиза (*классический путь*) комплекс охватывает девять компонентов к. (см. далее), взаимодействующих в определённой последовательности, их активация инициируется комплексом «Аг—АТ»; *альтернативный путь* активируется иными, чем комплекс «Аг—АТ», факторами (например, пропердиновыми) и вовлекает другие компоненты (не С1, С2 и С4) для активации компонента С3. **К. компонент** — один из девяти различных белков (обозначаемых с С1 до С9 и располагающихся в α, β и γ-фракциях при электрофорезе белков сыворотки), принимающих участие в осуществлении иммунологической активности, ассоциированной с к. С1 — комплекс трёх СЕ: С1q, С1r, С1s. Активный С1q (С1*q*) переводит С1r в С1*r*, в свою очередь осуществляющий С1s → С1*s* (С1 эстераза), С1*s* переводит С2 в С2*b* и образует С4b из С4. С2b в сочетании с С4b образует *классическую* С3/С5 конвертазу (С3 конвертаза, С5 конвертаза, С*42*). Этот фермент расщепляет С3 на С3а и С3b, а С5 на С5а и С5b (как *альтернативного пути* С3/С5 конвертаза [фактор В, пропердиновый фактор В, С3 проактиватор]). Фактор комплемента I (С3b или С3b/С4b инактиватор) инактивирует С3b и С4b. Известно несколько генных дефектов компонентов к.

С1q, типы А, В и С (*120550, *120570, 120575, 1p36.3-p34.1, гены *C1QA*, *C1QB*, *C1QC*, ℜ): развивается аутоиммунная болезнь. · С1r/С1s (216950, 120580, 12p13,

гены *C1r*, *C1S*, ρ): недостаточность комбинированная: артралгии, дискоидная волчанка, частые риниты и бронхиты, умеренный нефрит.

C2 (217000, 6p21.3, ρ): волчаночные, суставные поражения, *Шёнляйна–Геноха* пурпура.

C3 (120700, 19p13.3-p13.2). · C3d (*120650, 19p13.2-p13.11, рецептор вируса *Эпстайна–Барр*, ген *C3DR*, ℜ): предрасположенность к пиогенной инфекции, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, признаки липодистрофии, эритематозная сыпь. Лабораторно: C3 нефритический фактор, IgG к C3d, протеинурия и/или гематурия. · C3b (217030, ген *IF*, 4q25, ρ): при дефекте ингибитора C3 — высокий риск развития менингитов.

C4 (120820, полипептиды *C4B*, *C4F*, 6p21.3). · C4 частичная недостаточность (#120790): высокий риск развития СКВ. · Недостаточность ингибитора C1 эстеразы (*106100, 11p11.2-q13, ген *C1NH*, не менее 13 дефектных аллелей, ℜ); ангионевротический отёк. · C4A (*120810, 6p21.3, ген *C4S*; ℜ, также ρ): аутоиммунный хронический активный гепатит, СКВ, тип I СД, *Шёнляйна–Геноха* пурпура, артериальная гипертензия, нефротический синдром.

C5 (120900, 9q34.1, ген *C5*, ℜ vs. ρ): постоянные местные и генерализованные инфекции (особенно грамотрицательные), СКВ, дискоидная волчанка, себорейный дерматит, диарея.

C6 (217050, 5p13, ген *C6*, ρ): клинически не проявляется.

C7 (217070, 5p13, ген *C7*, ρ): высокий риск развития менингита.

C8 (120950, 1p32, гены *C8A* и *C8B*, 1p32, ℜ [тип 1], ρ): значительный риск инфицирования *Neisseria*; СКВ.

C9 (120940, ген *C9*, 5p13).

Примечание. При дефектах фактора D (134350, адипсин) увеличен риск инфицирования *Neisseria*, а фактора H — развития нефропатии и гемолитико-уремического синдрома.

Конкордантность — сходство анализируемых признаков у одного человека или пары родственников (например, близнецы, сибсы). К. признаков одного индивида, обычно называемая генетической ассоциацией, используют как доказательство зависимости признаков.

Копропорфирин — промежуточный продукт обмена гема и билирубина; определение к. в моче, кале и крови используется в диагностике болезней печени.

Копростаз — застой кала в толстой кишке.

Кордоцентез — процедура взятия крови из пупочной вены плода.

Кортиколиберин — пептид из 41 аминокислотного остатка, синтезируется в нейросекреторных нейронах околожелудочкового ядра гипоталамуса, плаценте, Т-лимфоцитах. Глюкокортикоиды *подавляют* синтез гипоталамического к. и *стимулируют* синтез плацентарного к. В передней доле гипофиза к. стимулирует секрецию АКТГ и других продуктов экспрессии гена проопиомеланокортина. К. — координатор эндокринных, нейровегетативных и поведенческих ответов в стрессовых ситуациях. Рецепторы к. относят к семейству связанных с G-белком рецепторов.

Кортикостероиды включают две большие группы гормонов — глюкокортикоиды (г.) и минералокортикоиды (м.). Г. секретируются в пучковой и сетчатой зонах коры надпочечника и вовлечены в регуляцию широкого спектра функций поддержания гомеостаза, включая регуляцию энергетического обеспечения и модуляцию иммунного ответа. Основным г. является кортизол, в меньших количествах секретируется также кортикостерон. Гипоталамический кортиколиберин стимулирует секрецию АКТГ в аденогипофизе, АКТГ действует на клетки коры надпочечника через цАМФ-опосредованное влияние на ферменты, стимулируя образование кортизола и андрогенов. М. секретируются в клубочковой зоне коры

надпочечников регулируют водный и солевой обмен. Их клетки-мишени расположены главным образом в дистальном отделе нефрона, толстой кишке, слюнных и потовых железах. Главным м. является альдостерон. Стимулятором секреции альдостерона служит ангиотензин II, образующийся в ответ на высвобождение ренина при уменьшении в почках перфузионного давления и повышение активности симпатических нервов. Секрецию альдостерона частично и кратковременно поддерживает также АКТГ.

Кортикостерон (11β,21-дигидрокси-4-прегнен-3,20-дион, соединение B [по *Кендаллу*]) — субстрат для синтеза альдостерона (присутствующие только в клетках клубочковой зоны 18-гидроксилаза и 18-гидроксистероид дегидрогеназа катализируют превращения к.). Врождённые дефекты митохондриальной 18-гидроксилазы приводят к развитию недостаточности альдостерона (ρ).

Кортикотропин (адренокортикотропный гормон, АКТГ) состоит из 39 аминокислот. α-АКТГ — первые 24 аминокислотных остатка, обеспечивающие полную биологическую активность гормона. β-АКТГ — отщепляемый протеазами от АКТГ фрагмент, не входящий в состав α-АКТГ. Синтез АКТГ осуществляют базофильные аденоциты (кортикотрофы) преимущественно передней и в меньшей степени промежуточной доли гипофиза, а также некоторые нейроны ЦНС. Эктопическая секреция АКТГ характерна для некоторых опухолей лёгкого, щитовидной и поджелудочной желёз. Кортиколиберин *стимулирует* синтез и секрецию АКТГ (вероятно, и других продуктов гена *POMC*), а высокие дозы глюкокортикоидов *ингибируют* секрецию как АКТГ, так и кортиколиберина. Низкие концентрации глюкокортикоидов в крови *стимулируют* секрецию АКТГ, а меланостатин (*L*-пролил-*L*-лейцилглицинамид) *подавляет* секрецию меланотропинов (вероятно, и АКТГ). Стресс (например, эмоциональный, лихорадка, острая гипогликемия, хирургические операции) *стимулирует* секрецию АКТГ. Секреция АКТГ начинает расти после засыпания и достигает пика при пробуждении. АКТГ *стимулирует* синтез и секрецию гормонов коры надпочечников (главным образом, глюкокортикоидов), гиперсекреция АКТГ ведёт к гиперплазии коры надпочечников с увеличением секреции не только глюкокортикоидов, но и минералокортикоидов. Болезнь *Иценко—Кушинга* развивается вследствие повышенной секреции гипофизом АКТГ (например, при вырабатывающих АКТГ аденомах). Дефицит АКТГ вызывает эндокринную недостаточность надпочечников. Гиперпигментация кожи и слизистых оболочек характерна для первичного поражения надпочечников. Гиперпигментация возникает вследствие эффектов меланотропинов, секреция же АКТГ увеличивается в ответ на снижение содержания кортизола в плазме. Рецепторы АКТГ относятся к мембранным, связанным с G-белком. Мутации гена рецептора АКТГ приводят к развитию резистентности коры надпочечников к АКТГ (глюкокортикоидная недостаточность).

Коэффициент умственного развития (IQ — Intelligence quotient, коэффициент умственного развития) — показатель, оценивающий уровень интеллектуальных способностей; первая часть двухэтапного исследования (второй этап — измерение индекса адаптивного поведения); применяют как тест, определяющий уровень интеллекта путём сравнения с аналогичными средними показателями для индивидуумов того же возраста. Задержку умственного развития оценивают следующим образом:

Лёгкая («поддающаяся обучению», олигофрения) — уровни IQ 55—70. В эту группу входит 80% детей с задержкой развития. Эти люди способны к независимой жизни, женятся и работают, умеют читать и писать. Преобладающий дефицит — в суждениях.

Умеренная («поддающаяся тренировке», олигофрения) — уровни IQ 40—55. В эту группу входит 12% детей с задержкой развития; не обязательно требуют

ухода, но нуждаются в постоянном наблюдении и экономической поддержке. Способны к самообслуживанию.

Тяжёлая (кретинизм) — уровни IQ 20–40. В группу входит около 7% детей с задержкой развития, полностью экономически зависимы и требуют постоянного наблюдения, могут научиться говорить, их можно научить элементарным навыкам самообслуживания.

Глубокая (идиотия) — уровни IQ менее 20. В группу входит 1% детей с задержкой развития; навыки общения и самообслуживания ограничены, нуждаются в постоянном уходе и наблюдении.

Краниостеноз — уменьшение объёма черепа с задержкой развития головного мозга вследствие преждевременного зарастания швов.

Краниофарингиома — врождённая эпидермальная опухоль головного мозга, развивающаяся из эпителия гипофизарного кармана *Ратке*. Доброкачественная внутримозговая опухоль (относят к степени I злокачественности по классификации ВОЗ).

Крапивница — аллергическое заболевание, проявляющееся характерными кожными элементами в виде единичных или множественных зудящих бледных папул с красноватой кольцевидной каймой, выступающих над поверхностью кожи.

Краснуха — острое экзантематозное заболевание. Характерны увеличение лимфоузлов, небольшая температура или общая реакция. Опасное заболевание, поскольку вызывает нарушения развития плода при инфицировании во время первых месяцев внутриутробного развития. Возбудитель — вирус краснухи (*Rubivirus*). ⇔ трёхдневная корь ⇔ эпидемическая розеола.

Креатин(фосфо)киназа (КФК) — фермент, катализирующий перенос фосфата от фосфокреатина на АДФ с образованием креатина и АТФ (важный процесс при мышечном сокращении). Выделяют М [от Muscle (мышца)] и В [от Brain (мозг)] изоферменты КФК. МВ-тип КФК характерен для миокарда, в связи с чем его обнаружение в сыворотке крови патогномонично для инфаркта миокарда (в первые 6–36 ч).

Креатинин — ангидрид креатина. Постоянно присутствует в моче, конечный продукт катаболизма креатина. Образуется при дефосфорилирующей циклизации фосфокреатина.

Креаторея — повышенное содержание в кале непереваренных мышечных и соединительнотканных волокон.

Крепитация. **1**. Звук хрипа, напоминающий шум, слышимый при трении волос между пальцами. **2**. Ощущение, возникающее при помещении руки над местом перелома, когда двигаются сломанные концы костей или другие ткани, в который имеется газовый гангренозный процесс. **3**. Шум или вибрация, вызванные трением костей или хрящевых поверхностей между собой, как при движении коленной чашечки против бедренных мыщелков при артрите и других состояниях.

Кретинизм (от фр. *chretien*, «христосоподобный», т.е. безгрешный) — форма гипотиреоза, наблюдающаяся у новорождённых и в раннем детском возрасте. См. также «Коэффициент умственного развития».

Криз — внезапное кратковременное состояние у больного с появлением новых и усилением имеющихся симптомов болезни.

***Аддисонов* к.** (надпочечниковый, или адреналовый к.) — острое осложнение болезни *Аддисона*, сопровождающееся резкими проявлениями недостаточности надпочечников (сосудистый коллапс, тошнота, рвота, дегидратация, гипогликемия, гипертермия, гипонатриемия, гиперкалиемия).

Апластический к. («арегенераторный криз» в старых руководствах, парциальная красноклеточная аплазия костного мозга) возникает у больного, как правило,

раз в жизни. Причина — инфицирование парвовирусом B19 (возбудитель «пятой болезни», детской инфекционной эритемы), который разрушает клетки-предшественницы эритроидного ростка костного мозга, вызывая парциальную «чистую» красноклеточную аплазию. Из периферической крови исчезают ретикулоциты на фоне быстро нарастающей анемии. При нормальном иммунном ответе элиминация вируса из организма и восстановление эритропоэза начинаются со 2-й недели болезни. После перенесённой инфекции, которая документируется выявлением ДНК вируса и IgM в сыворотке крови, возникает пожизненный иммунитет, обеспечиваемый противовирусными IgG. При иммунодефиците возможно персистирование вируса с длительной аплазией эритроидного ростка костного мозга. В этих случаях необходимо лечение донорским Ig.

Вагоинсулярный к. — приступ внезапно наступающей боли в надчревной области, сопровождающийся урежением пульса, падением АД, затруднением дыхания, бледностью, холодным потом, чувством страха смерти. Предположительно связан с внезапным раздражением ветвей блуждающего нерва в области каротидного синуса.

Гемолитический к. проявляется повышением температуры тела до 39—40 °С, ознобом, нарастающей интоксикацией, желтухой на фоне бледных кожных покровов (шафрановый цвет кожи), увеличением печени и селезёнки (болевой синдром в области живота обусловлен растяжением капсулы увеличенных печени и селезёнки), потемнением мочи.

Симпатоадреналовый к. — к., связанный с гиперпродукцией катехоламинов. Характеризуется повышением АД, тахикардией, аритмией сердца, глюкозурией и другими вегетативными и обменными нарушениями.

Криоглобулины — сывороточные белки, обладающие аномальной способностью к обратимой преципитации или образованию геля при низкой температуре.

Криптококкоз — острый, подострый или хронический микоз. Возможны генерализованные, менингеальные и лёгочные проявления.

Крипторхизм — отсутствие одного или обоих яичек в мошонке, обусловленное задержкой их внутриутробного перемещения из забрюшинного пространства. Яички могут располагаться в паховом канале или в брюшной полости.

Кровотечение маточное дисфункциональное (ДМК) — ациклическое м.к., не сопровождающееся явными органическими нарушениями. Наиболее частая причина ДМК — эндокринные нарушения. ДМК чаще возникает при ановуляции, но иногда и при овуляторных циклах с различными нарушениями в фолликулярной или лютеиновой фазе.

- **Межменструальное кровотечение** возникает между регулярными менструациями и варьирует по интенсивности.
- **Менометроррагия** — продолжительное м.к., возникающее через нерегулярные интервалы времени.
- **Меноррагия (гиперменорея)** — продолжительное (более 7 дней) и обильное (более 80 мл) м.к., возникающее с регулярными интервалами.
- **Метроррагия** — м.к. с нерегулярными короткими интервалами; кровотечения обычно длительные, различной интенсивности.
- **Полименорея** — м.к., возникающее с регулярными короткими интервалами (менее 21 дня).
- **Олигоменорея** — редкие м.к. с интервалом более 40 дней.

Этиология

- **Ановуляторные менструальные циклы.** ДМК часто возникает без циклических гормональных изменений, определяющих менструальный цикл. Около 90% всех ДМК ановуляторно.

- **Овуляторные менструальные циклы**. Патологические м.к. могут возникать и при овуляции. Для них характерны регулярность и приблизительно одинаковая продолжительность.
  - † Межменструальные мажущие выделения обусловлены снижением уровня эстрогенов в середине цикла, сразу после овуляции.
  - † Частые менструации (полименорея) бывают при короткой фолликулярной фазе.
  - † Недостаточность лютеиновой фазы может сопровождаться предменструальными мажущими выделениями, если преждевременное снижение уровня прогестерона укорачивает лютеиновую фазу.
  - † Длительное функционирование жёлтого тела в результате долгой секреции прогестерона при отсутствии беременности приводит к удлинению циклов и длительным менструальным кровотечениям.

Патогенез

- Ановуляторные кровотечения. Большинство ДМК происходит при ановуляторных циклах вследствие уменьшения содержания эстрогенов или *эстрогенного прорыва*. Пациенткам с ановуляторным менструальным циклом для восстановления эндометрия рекомендуют применять экзогенные эстрогены.
  - † Заживление эндометрия несовершенно.
  - † Сразу после восстановления кровоточащего участка происходит повреждение в другом месте эндометрия, и кровотечение возобновляется.
- Характер кровотечения. Кровотечение хаотично охватывает различные участки эндометрия.
  - † Обильное кровотечение, часто сопутствующее поликистозу яичников, ожирению, незрелости гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (характерна для подростков в постменархе), поздней ановуляции у женщин старше 40 лет в пременопаузе.
  - † Длительные и обильные кровотечения обусловлены несколькими причинами (большое количество отторгающейся ткани, отсутствие циклической вазоконстрикции и склероза спиральных артерий, необходимых для развития стаза, ишемии и одновременного отторжения эндометрия).
  - † Состояние эндометрия. Без прогестерона, ограничивающего рост эндометрия, и периодической десквамации эндометрий достигает патологической толщины, не имея для этого достаточной структурной основы. При непрерывной избыточной стимуляции эстрогенами происходит пролиферация и повышается митотическая активность клеток эндометрия, что может привести последовательно к аденоматозной гиперплазии, атипической аденоматозной гиперплазии и карциноме эндометрия.

Кроссинговер — обмен участками между гомологичными (не сестринскими!) хроматидами в процессе мейоза.

Крыловидные складки (птеригии) — вертикальные кожные складки на боковых поверхностях шеи.

Ксантелазма — пятна на коже желтовато-оранжевого цвета различной формы, часто возвышающиеся; связаны с отложением в коже холестерина и триглицеридов.

Ксантины — промежуточные продукты распада пуринов в организме; оказывают сильное диуретическое действие.

Ксантома — бугристые образования в области суставов, ахилловых сухожилий, обусловленные отложением холестерина; жёлтый узелок или бляшка, преимущественно на коже, состоящая из макрофагов, содержащих липиды.

Ксантоматоз — множественные ксантомы, особенно на локтях и коленях, иногда появляются на слизистых оболочках. ⇔ ксантома диссеминированная ⇔ ксантома множественная ⇔ липоидный гранулематоз ⇔ болезнь *Керля–Урбаха*.

Ксеродерма пигментная — группа наследственных заболеваний, вызванных нарушением системы эксцизионной репарации ДНК, протекающих с различными симптомами поражения кожи, фоточувствительностью, злокачественными новообразованиями. См. «Репарация ДНК».

Ксеростомия — сухость во рту, связанная с гипосекрецией слюнных желёз.

Лаваж — санация какой-либо полости или органа обильным проточным орошением.

Лагофтальм — неполное смыкание век.

Лайонизация — инактивация одной из двух Х-хромосом в женской соматической клетке, благодаря чему обеспечивается сбалансированность генетического материала у индивидов мужского и женского пола. Такой механизм компенсации дозы генов Х-хромосомы у женщин объясняет гипотеза *Мэри Лайон*. Согласно гипотезе, инактивация Х-хромосомы происходит в раннем эмбриогенезе, осуществляется случайным образом (инактивированной может быть либо отцовская, либо материнская Х-хромосома), затрагивает целиком всю Х-хромосому и характеризуется устойчивостью, передаваясь клеточным потомкам. Клетки женского организма по экспрессии генов Х-хромосомы мозаичны.

Лактоген плацентарный, см. «Гормоны роста (хорионический соматомаммотрофин)».

Лактоферрин — связывающий железо белок с выраженными бактериостатическими свойствами. Связывает свободные радикалы, продуцируемые в нейтрофилах и повреждающие как сами клетки, так и окружающие ткани. Л. присутствует в секретах экзокринных желёз, в том числе в молоке.

Ламины (A, B и C) относятся к промежуточным филаментам, входят в состав ядерной оболочки.

Ламинин — крупномолекулярный гликопротеин базальной мембраны, служит посредником между коллагеном и эпителиальными клетками. Молекула л. состоит из α-цепи (400 кД), β_1-цепи (230 кД) и β_2-цепи (220 кД). Л. связывает коллаген типа IV с другими компонентами базальной мембраны и с клетками. В плазматическую мембрану клеток, связывающихся с л., встроены рецепторы л. (интегрины).

Ламинэктомия — хирургическая операция: вскрытие позвоночного канала путём удаления дуг позвонков.

Легионеллёз в отечественной литературе является синонимом нозологической формы, известной как «болезнь легионеров»; за рубежом распространено более широкое толкование термина, объединяющего любые заболевания, вызываемые легионеллами.

Лёгкое

Птицевода л. (болезнь любителей голубей) — диффузное гранулематозное поражение лёгочной паренхимы, индуцированное ингаляцией Аг (аллергенов), содержащихся в перьях, помёте или сыворотке птиц.

Работника зернохранилища л. — диффузное гранулематозное поражение лёгочной паренхимы, индуцированное ингаляцией Аг (аллергенов) — продуктов жизнедеятельности зернового жука-долгоносика в составе аэрозоля амбарной пыли.

Рабочего, обрабатывающего солод л. — диффузное гранулематозное поражение лёгочной паренхимы, индуцированное ингаляцией Аг спор *Aspergillus clavatus*. Возникает при контактировании с инфицированным зерном.

Фермера л. — диффузное гранулематозное поражение лёгочной паренхимы, индуцированное ингаляцией Аг спор термофильных актиномицетов. Возникает при частых контактах с заплесневелым сеном.

Лейкемид — гемодермия, связанная с токсико-аллергическими реакциями, сопровождающими основной патологический процесс, и проявляющаяся в виде эритематозных, эритематозно-сквамозных, папулёзных, реже везикулёзных или буллёзных высыпаний. ⇔ гемодермия неспецифическая.

Лейкемия. Долгое время в качестве синонима термина «лейкоз» применяли термин «лейкемия» (белокровие), предложенный фон Вирховом. В настоящее время в русскоязычной литературе от этого термина отказались, так как к лейкозам относятся опухоли всех ростков кроветворной ткани (лимфо-, миело-, эритро- и тромбоцитопоэзы). Кроме того, термин «лейкемия» подразумевает увеличение числа лейкоцитов крови, что при лейкозах наблюдается хотя и часто, но не всегда (при алейкемической и лейкопенической формах число лейкоцитов в пределах нормального диапазона и даже ниже его).

Лейкодистрофия метахроматическая — наследственная болезнь накопления (продукты распада липидов окрашиваются метахроматически) — лейкоэнцефалопатия в сочетании с диффузной демиелинизацией ЦНС. В зависимости от характера генетического дефекта (недостаточность арилсульфатазы А, дефекты просапозинов и др.), клинической картины и времени манифестации выделяют несколько форм заболевания.

Лейцин-энкефалин: Tyr—Gly—Gly—Phe—Leu.

Лейциноз, см. «Болезнь *кленового сиропа*».

Лейшманиоз — общее название протозойных трансмиссивных болезней, вызываемых внутриклеточными паразитами рода *Leishmania*, передаваемыми москитами.

Лепра. **1**. Название, даваемое в древности различным кожным заболеваниям, особенно хроническим и заразным. Вероятно, к ним относили псориаз и лейкодермию. **2**. Хроническая гранулематозная инфекция, вызываемая *Mycobacterium leprae* (палочка *Хансена*). ⇔ *Хансена* болезнь.

Лепречаунизм, см. «Синдром *Донохью*».

Лептин — пептидный гормон, продуцируемый адипоцитами. Л. контролирует клеточный метаболизм, регулируя усвоение питательных веществ; опосредованно, через нейроны гипоталамуса противодействует накоплению жировой ткани. Прямым следствием гиполептинемии является ожирение. Л. сигнализирует в гипоталамус о необходимости корректировать пищевое поведение (увеличивать или уменьшать количество потребляемой пищи), контролирует расход энергии. Уменьшение массы жировой ткани и (как следствие) выработки л. приводит к компенсаторному повышению чувства голода и снижению расхода энергии. Л., продуцируемый адипоцитами костного мозга, участвует в кроветворении, стимулируя пролиферацию стволовых кроветворных клеток. Рецепторы л. присутствуют не только в некоторых нейронах гипоталамуса, но и в клетках гранулёзы яичника.

Лептоспироз — острая инфБ, вызываемая лептоспирами (*Leptospira interrogans*), проникающими через слизистые оболочки или повреждённую кожу, и характеризующаяся преимущественным поражением печени, почек и капилляров.

Леталь — мутация, вызывающая гибель клетки или особи до достижения репродуктивного возраста.

Лизоцим — фермент класса гидролаз. Вызывает лизис клеточной стенки бактерий. В организме человека выполняет защитную функцию.

Лимфогранулематоз (болезнь *Ходжкена*) — наиболее частая форма лимфом — первичное опухолевое заболевание, характеризующееся злокачественной гиперплазией лимфоидной ткани с образованием в лимфатических узлах и внутренних органах лимфогранулем. В России ежегодно регистрируют до 5000 новых случаев заболевания.

Этиология неясна. Существуют этнические особенности заболеваемости. Заметное повышение заболеваемости в определённых регионах и в определённое время, а также существование семейных форм л. (236000, ρ). указывают, что этиологическая роль может принадлежать вирусам и факторам окружающей среды (полагают, что причиной заболевания может быть вирус *Эпстайна—Барр*).

К факторам риска относят иммунодефициты.

Патогенез. Субстрат опухоли — гигантские дву- или многоядерные клетки *Рид—Штернберга* (производные моноцитарно-макрофагальной системы, а не трансформированные лимфоциты) и крупные одноядерные клетки *Ходжкена*. Диагноз л. ставят только при обнаружении типичных («диагностических») клеток *Рид—Штернберга*. Уникальность заболевания заключается в том, что опухолевые клетки составляют ничтожную часть опухоли, образованной в основном неопухолевыми поликлональными Т-лимфоцитами ($CD4^+$-клетки, Т-хелперы), плазматическими клетками, тканевыми гистиоцитами и эозинофилами. Опухоль возникает уницентрически, обычно в лимфатических узлах шеи, надключичных областей, средостения; метастазирует лимфогенным и гематогенным путём. В отличие от л. *неходжкенские* лимфомы мультицентричны с самых ранних стадий развития.

Лечение. Лечение л. (как и всех гемобластозов) проводят только в специализированных учреждениях. Обычно используют полихимиотерапию и лучевую терапию.

Прогноз. Средняя выживаемость в течение 5 лет составляет 60—80%.

Лимфома — обычно злокачественное новообразование лимфоидной и ретикулоэндотелиальной ткани. Проявляется в виде чётко ограниченной плотной опухоли, состоящей из клеток, которые кажутся незрелыми или напоминают лимфоциты, плазматические клетки или гистиоциты. Классифицируют по типу клеток, степени дифференцировки и характеру роста (очаговый или диффузный). ⇔ злокачественная л.

***Беркетта* л.** — острое или подострое заболевание детей (часто обнаруживают точечные мутации *c-myc*), вероятно, вызванное вирусом *Эпстайна—Барр*. Проявляется в виде лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, кожных проявлений, вовлечения в процесс периферической крови, гиперкальциемии. ⇔ африканская лимфома. См. «Лимфомы *неходжкенские*».

***Неходжкенские* л.** (лимфосаркомы) — гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся неопластической пролиферацией незрелых лимфоидных клеток, накапливающихся вне костного мозга. Ежегодно в США диагноз *неходжкенской* л. устанавливают примерно у 35 000 больных.

Классификация. Стандартная классификация (1982 г.) Национального института рака США. Лимфосаркомы низкой степени злокачественности представлены преимущественно В-клеточными опухолями. Промежуточный тип лимфосаркомы включает как В-клеточные, так и некоторые Т-клеточные л. Иммунобластные лимфосаркомы — преимущественно В-клеточные опухоли, лимфобластные лимфосаркомы — Т-клеточного происхождения. Большинство В-клеточных опухолей моноклональны и образуют κ- и λ-лёгкие цепи Ig.

Этиология. · Вирус *Эпстайна—Барр* связан с развитием лимфом *Беркетта*. · Цитогенетические аномалии (например, хромосомные транслокации). · Иммунодефициты. · Длительный приём иммунодепрессантов (например, после пересадки почки или сердца).

Проявления. · Большинство случаев характеризует бессимптомное течение. · 20% больных беспокоят лихорадка, снижение массы тела и ночные поты. · У больных с медленно и длительно текущими лимфомами единственным симптомом может быть аденопатия.

Лечение обычно комбинированное: химиотерапия и облучение.

Лимфосаркома, см. «Лимфомы *неходжкенские*».

Лимфосаркоматоз (*Кундрата* болезнь) — генерализованная форма *неходжкенской* лимфомы, характеризующаяся множественным поражением лимфатических узлов, а в последующем — поражением печени и селезёнки.

Лимфотактин — хемокин, экспрессируемый пре-Т-клетками и активированными Т-лимфоцитами, хемотаксичен по отношению к лимфоцитам, но не привлекает моноциты и нейтрофилы.

Лимфотоксин. Известно два л.: α-л. (β-фактор некроза опухоли — TNFβ, ФНОβ) и β-л. (TNFC, ФНОС). ФНОβ в виде гомотримера выводится активированными лимфоцитами на поверхность клеток, связывается с обоими типами рецепторов ФНО, его функция не известна (рассматривается как иммуномодулятор). ФНОС также секретируется активированными лимфоцитами, но в виде гетеротримера α- и β-лимфотоксинов, гетеротример не связывается с рецепторами ФНО.

Лимфоциты составляют 20—45% общего числа циркулирующих лейкоцитов. Л. играют центральную роль в иммунологических реакциях. Большинство л. крови находится в функционально и метаболически неактивном состоянии. Кровь — среда, в которой л. циркулируют между органами лимфоидной системы и другими тканями. Л. выходят из сосудов в соединительную ткань в ответ на соответствующие сигналы. Л. могут мигрировать через базальную мембрану и внедряться в эпителий (например, в слизистой оболочке кишечника). Продолжительность жизни л.: от нескольких месяцев до нескольких лет. Выделяют следующие типы лл.: В-л., Т-л. и NK-клетки. Т- и В-лл. морфологически относят к малым (большинство л. в кровотоке). Большие, а также средние лл. крови — активированные Аг В-л., дифференцирующиеся в плазматические клетки; к большим л. также относят NK-клетки. Большие лл. составляют 3% общего количества циркулирующих в крови лл.

В-л. составляют менее 10% л. крови. Эти клетки (точнее, дифференцирующиеся из активированных В-л. плазматические клетки) вырабатывают против конкретных Аг соответствующие АТ.

Т-л. составляют большинство л. крови (80% и более). Они, как и В-л., реагируют на конкретные Аг. Главная функция Т-л. — участие в клеточном и гуморальном иммунитете. Т-л. уничтожают аномальные клетки своего организма, участвуют в аллергических реакциях, отторжении чужеродного трансплантата. Среди Т-л. различают $CD4^+$- и $CD8^+$-л. $CD4^+$-л. (Т-хелперы) поддерживают пролиферацию и дифференцировку В-л., стимулируют образование цитотоксических Т-л., способствуют пролиферации и дифференцировке супрессорных Т-л.

$CD4^+$-л. Мембранные молекулы CD4 несут различные популяции клеток, условно разделяемые на регуляторные (хелперы) и эффекторные ($Т_{гзт}$).

Т-хелперы [от англ. *to help*, помогать] специфически распознают Аг и взаимодействуют с макрофагами и В-клетками при индукции гуморального иммунного ответа. *Отношение $CD4^+/CD8^+$-клеток — важный параметр оценки иммунного статуса; в нормальных условиях отношение $CD4^+/CD8^+$ приблизительно равно двум* и отражает доминирующее влияние на иммунный ответ стимулирующих факторов. При некоторых иммунодефицитных состояниях отношение обратное (менее 1, т.е. доминируют $CD8^+$-клетки), указывает на преимущественное влияние иммуносупрессорных эффектов, лежит в основе патогенеза многих иммунодефицитов (например, СПИДа). Аг-распознающие Т-л. «узнают» чужеродный эпитоп вирусного или опухолевого Аг в комплексе с молекулой МНС на плазматической мембране клетки-мишени.

Т1-хелперы осуществляют помощь В-клеткам-продуцентам IgE (но не продуцентам IgG2a).

Т2-хелперы, см. **$Т_{гзт}$**.

$Т_{гзт}$ (Т-эффекторы реакций гиперчувствительности замедленного типа) опосредуют реакции гиперчувствительности замедленного типа.

CD8⁺-л. Мембранные Аг CD8 экспрессируют субпопуляции Т-клеток, разделяемые на регуляторные (супрессоры) и эффекторные (цитотоксические Т-л.).

Т-супрессоры (от англ. *to supress*, подавлять) регулируют интенсивность иммунного ответа, подавляя активность CD4⁺-клеток. Т-с. предотвращают развитие аутоиммунных реакций, защищают организм от нежелательных последствий иммунных реакций. Эти клетки обеспечивают толерантность матери к чужеродным Аг, представленным на клетках вынашиваемого плода. Это даёт возможность развиваться чужеродному в иммунном отношении плоду в организме матери. Т-с. дифференцируются из предшественников в результате антигенной стимуляции. По-видимому, активация супрессоров находится вне контроля МНС и представления Аг макрофагом не требуется. *Аутоантигены могут стимулировать развитие ауторегуляторных Т-с.* Чужеродные Аг в неиммуногенной форме (гаптены) или иммуногенные Аг в очень высокой концентрации также способны индуцировать специфическую супрессорную активность клеток. После распознавания Аг зрелые лл. препятствуют развитию иммунного ответа, действуя непосредственно на клетки или секретируя *супрессорные факторы.*

Цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), или Т-киллеры [от англ. *to kill*, убивать] лизируют клетки-мишени, несущие чужеродные или видоизменённые аутоантигены (например, клетки опухолей, трансплантатов, инфицированные вирусами; клетки, несущие поверхностные вирусные Аг). В большинстве случаев функция ЦТЛ также *МНС-рестригирована* — ЦТЛ распознаёт чужеродный вирусный, опухолевый или трансплантационный Аг в комплексе с молекулой МНС I на мембране клетки-мишени. Индукция цитотоксических свойств клетки-предшественницы Т-киллера происходит под действием двух сигналов. Первый сигнал включает взаимодействие между двумя комплексами: поверхностной молекулой CD8 л. и комплексом «эпитоп—молекула МНС I» на клетке—мишени. Второй сигнал — ИЛ, секретируемые близлежащими макрофагами и Т-клетками. Т-хелпер играет ключевую роль в стимуляции ЦТЛ в качестве источника необходимых цитокинов, усиливающих их пролиферацию и созревание до функционально активных ЦТЛ. Цитотоксический эффект Т-киллеров реализуется через образование в клетках-мишенях пор под действием особых белков — *перфоринов.* Нарушение осмотического баланса с внеклеточной средой приводит к гибели клетки.

NK-л. (англ. *Natural Killer*, естественные киллеры) — лл., лишённые характерных для Т- и В-клеток поверхностных детерминант. Эти клетки составляют до 10% всех циркулирующих л., содержат цитолитические гранулы с перфорином, уничтожают трансформированные, инфицированные вирусами и чужеродные клетки.

Липидоз церебральный, см. «Болезнь *Гоше*».

Липидоз сфингомиелиновый, см. «Болезнь *Ниманна—Пика*».

Липодистрофия — патологическое состояние, характеризующееся общим или местным уменьшением или увеличением объёма жировой ткани в подкожной клетчатке.

Врождённая генерализованная л. (*269700, ρ) характеризуется полным исчезновением жира в подкожной клетчатке, ускорением темпов роста и развития скелета в первые 3—4 года жизни, катарактой, гиперпигментацией кожных покровов, гипертрофией мышц, почек и сердца, гепатоспленомегалией с портальной гипертензией, гипертрихозом, олигоменореей. Лабораторно: гиперлипидемия, гипергликемия, гиперинсулинемия и гиперглюкагонемия. Синонимы: синдром *Сейпа*, липоатрофический диабет, врождённая липодистрофия *Берардинелли—Сейпа.*

Гипермускулярная л. характеризуется общим исчезновением жира в подкожной клетчатке в сочетании с выраженной гипертрофией скелетных мышц.

Инсулиновая л. — постинъекционная липодистрофия, развивающаяся в местах введения инсулина у больных СД.

Интестинальная л., см. «Болезнь *Уиппла*».

Прогрессирующая сегментарная л. — состояние, сопровождающееся полной потерей подкожного жира в верхней части туловища, рук, шеи и лица, иногда с увеличением содержания жира в тканях вокруг и ниже таза. Синонимы: *Барракера* болезнь, *Барракера—Симонса* болезнь, липодистрофия парадоксальная, *Симонса* синдром, *Холлендера—Симонса* болезнь локальная.

Семейная частичная л. (151660, *602094, 1q21—22, дефекты гена ламина *LFP* [*FPL*, *FPLD*], ℜ) проявляется в период полового созревания постепенной атрофией подкожной клетчатки туловища и конечностей с избыточным отложением жировой ткани на лице и шее. Лабораторно: гиперинсулинемия вследствие инсулинорезистентности, гипертриглицеридемия, снижение ЛПВП. Синонимы: синдром *Кобберлинга—Даннигана*, липодистрофия семейная частичная *Даннигана*.

Липопротеины (ЛП) — сложные белки, комплексы липидов с белками; содержатся преимущественно в биологических мембранах и участвуют в транспорте веществ через них; обладают групповой специфичностью; по электрофоретической подвижности и плотности различают α-, β- и пребеталипопротеины; определение содержания ЛП в крови имеет диагностическое значение; по константе флотации (плотности) их классифицируют следующим образом: хиломикроны (<0,93), ЛПОНП (0,93—1,006), ЛПНП (1,019—1,063), ЛПВП (>1,21). АпоЛП могут выступать как лиганды, взаимодействующие с клеточными рецепторами к ЛП, коферменты в метаболизме липидов, структурные компоненты ЛП.

Липотропины, см. «Проопиомеланокортин».

Липофусциноз — патологическое накопление жиросодержащего пигмента.

Восковидные л. (цероидные л., цероид-л., л. нейрональный) — группа наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся накоплением пигментов. См. «Сфинголипидозы церебральные».

Лихорадка. **1**. Состояние, при котором температура тела выше нормальной. ⇔ пирексия. **2**. Защитно-приспособительная реакция организма, возникающая в ответ на действие патогенных раздражителей и выражающаяся в перестройке терморегуляции. **3**. Болезнь, сопровождающаяся подъёмом температуры тела.

Q-л. (первая буква названия австралийской провинции *Queensland*, где заболевание эндемично) — возбудитель — риккетсия *Coxiella burnetii* (*Rickettsia burnetii*), размножается в овцах и крупном рогатом скоте, у которых он не даёт симптоматики. Поражение человека возникает в результате контакта не только с животными, но и с людьми, воздухом и пылью, с дикими носителями инфекции и с другими источниками. ⇔ квинслендская л.

Геморрагическая л. — общее название острых инфекционных вирусных болезней человека, характеризующихся развитием геморрагического синдрома на фоне острого лихорадочного состояния и явлений общей интоксикации.

л.г. с почечным синдромом — л.г., характеризующаяся поражением преимущественно мелких сосудов и капилляров, особенно почек, с развитием явлений почечной недостаточности.

Сенная л. — форма атопии, характеризующаяся острым воспалением слизистых оболочек глаз и верхних дыхательных путей. Характерны зуд и профузное выделение влаги. Состояние ежегодно повторяется примерно в одно и то же время года, как аллергическая реакция на пыльцу деревьев, трав, сорняков, цветов и т.п. ⇔ поллиноз.

Лицо

***Гиппократа* л.** Совокупность характерных изменений л. (безучастное выражение, втянутые щёки, запавшие глаза, кожа бледно-серого цвета, покрытая каплями пота) у больных в крайне тяжёлом состоянии. ⇔ *Гиппократа* маска.

***Клоуна* л.** Брахицефалия, густые сросшиеся брови, длинные ресницы, уплощённая спинка носа, широкие ноздри, пушковые волосы.

***Лунообразное* л.** Округлое, обычно красного цвета, л. с отвислыми щеками; характерно для болезни *Кушинга*, гиперкортицизма.

***Эльфа* л.** Высокий лоб, торчащие уши, широкая верхняя челюсть.

Лишай опоясывающий — инфекция, вызываемая вирусом ветряной оспы, клинически проявляющаяся симптомами поражения ЦНС и периферической нервной системы, а также характерной пузырьковой сыпью на одной стороне тела по ходу отдельных чувствительных нервов.

Лютропин, см. «Гормоны гонадотропные».

Лямблиоз (гиардиоз) — паразитарная инфекция, вызванная *Giardia lamblia*.

Макроглобулин(ы) — глобулины сыворотки крови с необычно большой (1 млн Д) молекулярной массой.

α_2**-м.** — глобулин из класса м., ингибирующий тромбин и другие протеазы.

Макроглобулинемия *Вальденстрёма* (*153600, ℜ) — парапротеинемия — наличие макроглобулинов в крови; встречается у пожилых, чаще у женщин. Клинически: полиневропатия, гепатоспленомегалия, умеренная лимфаденопатия, кровоточивость слизистых оболочек; повышенный риск лимфомы, лейкоза, аденокарциномы лёгкого; медленнопрогрессирующее течение, летальный исход через 3–10 лет. Лабораторно: пролиферация клеток, морфологически похожих на лимфоциты и плазмоциты, в красном костном мозге; анемия, гиперглобулинемия (IgM), повышение СОЭ, образование *монетных столбиков* из эритроцитов. Синонимы: макроглобулинемия, ретикулолимфоматоз макроглобулинемический. Лечение: хлорамбуцил (хлорбутин), сарколизин, преднизолон, плазмаферез при повышенной вязкости крови. Примечание. Заболевание относят к группе парапротеинемических гемобластозов.

Макроглоссия — патологическое увеличение языка; наблюдают как аномалию развития или при наличии в языке хронического патологического процесса.

Макроорхизм — увеличенные яички.

Макросомия — чрезмерно увеличенные размеры и масса тела.

Макростомия — чрезмерно широкая ротовая щель.

Макротия — увеличенные ушные раковины.

Макрофаг — дифференцированная форма моноцитов — крупная, подвижная клетка костномозгового происхождения. Отнесена к системе мононуклеарных фагоцитов. М. — профессиональные фагоциты, они найдены во всех тканях и органах. Это очень мобильная популяция клеток, способная быстро перемещаться. Продолжительность жизни — несколько месяцев. Тканевые м. сохраняют некоторую способность к делению (например, альвеолярные м. при хронических воспалительных процессах). В очаге воспаления в результате слияния нескольких м. образуются многоядерные гигантские клетки инородных тел. М. подразделяют на резидентные и подвижные. Резидентные м. присутствуют в тканях в норме, в отсутствие воспаления. Среди них различают свободные, имеющие округлую форму, и фиксированные м. — звездообразной формы клетки, прикрепляющиеся своими отростками к внеклеточному матриксу или другим клеткам. Подвижные м. — популяция переселяющихся (вызванных) м.

Морфология м. зависит от его активности и локализации. Диаметр клетки — около 20 мкм. В цитоплазме присутствуют митохондрии, свободные рибосо-

мы, хорошо выраженный комплекс *Гольджи*, мультивезикулярные тельца, гранулярная эндоплазматическая сеть, лизосомы, фаголизосомы и остаточные тельца, материал которых может выделяться из макрофага путём экзоцитоза. В лизосомах присутствуют бактерицидные агенты: миелопероксидаза, лизоцим, протеиназы, кислые гидролазы, катионные белки, лактоферрин, супероксиддисмутаза (СОД) — фермент, способствующий образованию H_2O_2, OH^-, O_2^-. Под плазмолеммой в большом количестве присутствуют актиновые микрофиламенты, микротрубочки, промежуточные филаменты, необходимые для миграции и фагоцитоза. М. мигрируют по градиенту концентрации многих веществ, поступающих из различных источников. Активированные м. образуют цитоплазматические псевдоподии неправильной формы, участвующие в амебоидном движении и фагоцитозе.

Функции. М. захватывают из крови денатурированные белки, состарившиеся эритроциты (фиксированные м. печени, селезёнки, костного мозга). М. фагоцитируют обломки клеток и тканевого матрикса. Неспецифический фагоцитоз характерен для альвеолярных м., захватывающих пылевые частицы различной природы, сажу и т.п. Специфический фагоцитоз происходит при взаимодействии м. с опсонизированной бактерией. Активированный м. секретирует более 60 факторов (табл. п–06). М. проявляют антибактериальную активность, выделяя лизоцим, кислые гидролазы, катионные белки, лактоферрин, H_2O_2, OH^-, O_2^-. Противоопухолевая активность заключается в прямом цитотоксическом действии H_2O_2, аргиназы, цитолитической протеиназы, фактора некроза опухоли (ФНО) м. М. — антигенпредставляющая клетка: он процессирует Аг и представляет его лимфоцитам, что приводит к стимуляции лимфоцитов и запуску иммунологических реакций. ИЛ1 м. активирует Т-лимфоциты и в меньшей степени — В-лимфоциты. М. продуцирует липидные медиаторы — $ПгЕ_2$ и лейкотриены, PAF. Клетка также выделяет α-ИФН, блокирующий репликацию вируса. Активированный м. секретирует ферменты, разрушающие внеклеточный матрикс (эластазу, гиалуронидазу, коллагеназу). С другой стороны, ростовые факторы, синтезируемые м., эффективно стимулируют пролиферацию эпителиальных клеток (трансформирующий фактор роста TGFα, bFGF), пролиферацию и активацию фибробластов (фактор роста из тромбоцитов — PDGF), синтез коллагена фибробластами (трансформирующий фактор роста — TGFβ), формирование новых кровеносных сосудов (фактор роста фибробластов — bFGF). Таким образом, основные процессы, лежащие в основе зажив-

Таблица п-06. Биологически активные вещества, образуемые мононуклеарными фагоцитами

Ферменты: лизоцим, коллагеназа, эластаза, протеазы, липазы, фосфатазы, гликозидазы
Ингибиторы ферментов: инактиваторы плазмина, α_2-макроглобулин
Инактиватор C_3
Интерлейкины: ИЛ1, ИЛ3, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ8
Факторы роста: фибробластов, эндотелия, некроза опухолей, активации тромбоцитов
Транспортные белки: трансферрин, транскобаламин
Фибронектин
Эйконазоиды: Пг, лейкотриены, тромбоксаны
Активные формы кислорода: $^1O_2$, H_2O_2, OH^-, O_2^-

ления раны (реэпителизация, образование внеклеточного матрикса, восстановление повреждённых сосудов), опосредованы факторами роста, производимыми макрофагами. Вырабатывая ряд колониестимулирующих факторов (макрофагов — M-CSF, гранулоцитов — G-CSF), м. влияют на дифференцировку клеток крови.

Мальформация — дефект развития в виде отклонения структуры от нормы вследствие локализованной ошибки морфогенеза. ⇔ порок развития ⇔ врождённый порок. См. также «Дисплазия».

Малярия тропическая — м., вызванная *Plasmodium falciparum*. Характерен 48-часовой приступ; при тяжёлой форме сопровождается острыми мозговыми, почечными или желудочно-кишечными проявлениями, вызванными поражением плазмодием большого числа эритроцитов, блокирующих просвет капилляров. ⇔ злокачественная трёхдневная м.

Маркёр. *В широком значении* — характерное свойство, ярлык, метка, специфический признак. Термин широко применяют для идентификации клеточного типа (фенотипов), различных заболеваний.

CD-м. (от **c**luster of **d**ifferentiation [произносят как си ди], кластер дифференцировки), CD-маркёр, дифференцировочный Аг разных типов клеток, в том числе лимфоцитов (л.).

CD1 экспрессируют кортикальные тимоциты, клетки *Лангерханса*, В-л. плода, клетки Т-лимфобластной лимфомы; имеется высокая гомология последовательности аминокислот α-цепей CD1 с белками MHC I.

CD2 — Аг дифференцировки Т-л. (взаимодействие Т-клеток с антигенпредставляющими клетками), экспрессируют 95% тимоцитов, зрелые Т-л. (80% всех циркулирующих л.), субпопуляция NK.

CD3 — Аг, связанный с рецептором Т-л., экспрессируют 25% тимоцитов (медуллярные), зрелые Т-л. периферической крови (70% всех л.); молекула ассоциирована с рецептором Т-клеток, содержит 5 CE (CD3-γ, CD3-δ, CD3-ε, CD3-ξ, CD3-ζ).

CD4 экспрессируют тимоциты, Т-хелперы/индукторы (40% всех л. периферической крови), моноциты/макрофаги; корецептор в MHC II-рестригированном распознавании Аг.

CD5: Т-л., В-л., тимоциты, зрелые Т-клетки периферической крови (65% всех л.), 3% В-клеток периферической крови здоровых доноров.

CD7 (рецептор IgM FcμR, самый ранний маркёр Т-клеточной линии дифференцировки): 100% тимоцитов, 85% зрелых Т-клеток (67% всех л. периферической крови); клетки острого лимфолейкоза.

CD8 (β1-интегрин): 80% тимоцитов, цитотоксические, супрессорные Т-л. (30% всех л. периферической крови), субпопуляция NK; обеспечивает узнавание по MHC I.

CD10 (CALLA, нейтральная эндопептидаза): пре-В-клетки, гранулоциты, лимфобласты при остром лимфолейкозе, бластном кризе хронического лимфолейкоза, почечный эпителий, фибробласты.

CD11: α-цепи интегринов.

CD11a: лейкоциты, отсутствует на тромбоцитах.

CD11b (CD18) — рецептор комплемента C3bi; экспрессируют 100% гранулоцитов, 71% моноцитов, NK-клетки, клетки волосатоклеточного лейкоза, слабо экспрессирован на субпопуляциях Т- и В-клеток.

CD11c — α-цепь интегрина.

CD13 (аминопептидаза-N): моноциты, гранулоциты, субпопуляции макрофагов.

CD14 (одноцепочечный мембранный гликопротеин): 75—90% моноцитов, гранулоциты (преимущественно активированные); дендритные ретикулярные клетки, субпопуляции тканевых макрофагов.

CD16 (низкоаффинный рецептор IgG FcγRIII): NK-клетки, гранулоциты и макрофаги.

CD18 (CD11b, α-цепь интегрина, рецептор C3bi компонента комплемента): 100% гранулоцитов, 71% моноцитов, NK-клетки, ретикулярные дендроциты.

CD19: дендритные клетки фолликулов, B-клетки всех этапов дифференцировки; 8—20% л. периферической крови экспрессирует CD19; отсутствует на плазматических клетках, опосредует активацию и пролиферацию B-л.

CD20 (трансмембранный ионный канал): B-клетки со второго по пятый этапы дифференцировки (от пре-B-л. до B-лимфобласта); поддерживает пролиферацию B-л. и тормозит их дифференцировку; не экспрессирован на плазматических клетках.

CD21 (рецептор комплемента C3d и вируса *Эпстайна—Барр*): B-клетки с третьей стадии созревания до ранних этапов конечной дифференцировки в плазматическую клетку (7,6% л. периферической крови); дендритные ретикулярные клетки; молекула отсутствует на активированных нормальных или опухолевых B-клетках.

CD22 обеспечивает адгезию B-л. с клетками других типов, цитоплазматическая экспрессия на про-B и пре-B стадии, мембранная экспрессия зрелыми B-клетками (7% л. периферической крови), исчезает незадолго до конечной дифференцировки в плазматическую клетку.

CD23 (низкоаффинный рецептор IgE FcεRII): покоящиеся (слабая экспрессия) и пролиферирующие (выраженная экспрессия) зрелые B-клетки, слабая экспрессия на моноцитах, эозинофилах и линиях T-клеток.

CD24 — гликозилированная молекула адгезии, связанная с гликозилфосфатидилинозитолом, экспрессируется кроветворными клетками, нейронами и клетками глиобластомы человека.

CD25 (α-цепь рецептора ИЛ2): активированные T-клетки, NK-клетки; в меньшей степени активированные B-клетки и моноциты.

CD27: Аг, принадлежащий семейству рецепторов ФНО.

CD28: 20% тимоцитов, 50% периферических T-клеток (предшественники T-цитотоксических л. имеют $CD8^+CD28^+$ фенотип), активированные B-клетки.

CD30: Аг, принадлежащий семейству рецепторов ФНО.

CD31 (173445): молекула адгезии тромбоцитов и эндотелия PECAM1; миеломоноцитарный дифференцировочный Аг (важная роль в трансэндотелиальной миграции лейкоцитов [эмиграция, трансцитоз], ангиогенезе, активации интегринов).

CD33 (одноцепочечный трансмембранный гликопротеин): родоначальные клетки эритроидного и миелоидного рядов, миелобласты, промиелоциты, миелоциты (в костном мозге 30% $CD33^+$-клеток в норме), моноциты, клетки миелолейкозов, слабая экспрессия на некоторых гранулоцитах.

CD34 (142230): маркёр раннего предшественника, общего для лимфоидных и миелоидных клеток.

CD36: гликопротеин тромбоцитов GP-IV — рецептор тромбоспондина.

CD38: плазматические клетки (в цитоплазме), пре-B-клетки, B-лимфобласты (клеточная мембрана), 70% тимоцитов, 15% периферических T-клеток.

CD39: Аг свободной поверхности эндотелиальных клеток.

CD40: B-лимфоциты, трансформированные B-клетки, пре-B-лимфоциты, дендритные клетки; посредством CD40 активируется ядерный фактор NFB.

Молекула участвует в эффективном предъявлении Аг Т-л. Аг-представляющими клетками. Мутации CD40L приводят в В-л. к переключению синтезов с одного класса Ig на другой, аномальному их уровню и неспособности клеток отвечать на некоторые бактериальные инфекции. При лимфоме в ответ на введение АТ против CD40 развивается независимый от Т-хелперов быстрый ответ цитотоксических Т-л., сопровождающийся десятикратным нарастанием количества $CD8^+$-л. В области атеросклеротического повреждения сосудов выявлена экспрессия сигнальных молекул CD40/CD40L в эндотелиальных клетках, макрофагах, ГМК и Т-л. Блокирование взаимодействий клеток через CD40 сдерживает начало и ранние стадии образования атеросклеротической бляшки.

CD41 — маркёр мегакариоцитов и тромбоцитов (гликопротеин GP-IIb).

CD43 — маркёр подосом макрофагов.

CD44 (107269, Аг HERMES, Pgp1, MDU3). Слизистая оболочка ЖКТ и ряда других трубчатых органов содержит скопления лл. Вены в этих областях, а также в лимфатических узлах имеют высокий эндотелий, экспрессирующий на своей поверхности т.н. сосудистый адрессин, узнаваемый молекулой CD44 циркулирующих в крови л. В результате л. фиксируются в этих областях (хоминг).

CD45: T200 гликопротеин, или интегральная мембранная протеин-тирозин фосфатаза. Известен также как Аг, общий для лейкоцитов LCA. Экспрессируется всеми клетками—участницами гемопоэза, за исключением эритроцитов и их непосредственных предшественников. Изоформу CD45 — трансмембранный гликопротеин CD45RA — экспрессируют все В-клетки, NK-клетки, 10% моноцитов, субпопуляции Т-клеток (непримированные $CD4^+$- и $CD8^+$-л.).

CD47: связанный с интегрином полипептид поверхности эритроцита.

CD48: гликопротеин л., макрофагов и дендритных клеток.

CD53: моноциты, Т-клетки, В-клетки, NK-клетки.

CD54 (147840, ICAM1 [от Intercellular Adhesion Molecule 1]; поверхностный Аг активированных В—л. ВВ2). CD54 — лиганд Аг LFA1 (116920), рецептор риновирусов.

CD56 (изоформа молекулы адгезии N-CAM): NK-клетки, субпопуляция периферических Т-клеток ($CD3^+CD16^+CD56^+$), 14% л. периферической крови экспрессирует CD56.

CD58: гликопротеин лимфоцитов, лиганд CD2.

CD59: регуляторный гликопротеин комплемента (протектин), экспрессируется всеми лейкоцитами периферической крови, эритроцитами (подавляет образование цитолитического мембранного комплекса атаки, предотвращает лизис эритроцитов и лейкоцитов гомологичным комплементом, но не вызываемое перфорином уничтожение клеток), *шванновскими* клетками (демиелинизация и дегенерация аксонов при экспериментальном аллергическом неврите сопровождается усилением экспрессии CD59 в *шванновских* клетках, что связывают с их защитой от действия мембранного комплекса).

CD62: селектин P, GMP-140.

CD69: Т-л., NK-клетки, тромбоциты.

CD71 (рецептор трансферрина): активированные Т- и В-клетки, моноциты.

CD72: В-клетки всех этапов дифференцировки, отсутствует на плазматических клетках.

CD74: полипептид, кодируемый генами MHC II.

CD95: рецептор из семейства ФНО, также называемый Fas или Apo-1, опосредует сигнал к апоптозу. Взаимодействие Fas и FasL (лиганд CD95) имеет

решающее значение для поддержания гомеостаза иммунной системы, в том числе для иммунопривилегированных органов (глаз, яичко) и для патогенеза аутоиммунных болезней; в частности, разрушение гепатоцитов при гепатитах происходит именно при взаимодействии CD95 и CD95L.

CD100: семафорин лейкоцитов.

CD117: маркёр дифференцировки В-л.

CD120: рецептор из семейства ФНО, также называемый p55.

CD154: неидентифицированный Аг, принимающий участие в реакции отторжения трансплантата.

Генетический (в том числе генный м.) **м.** — локус, аллели которого легко распознаваемы; может быть или не быть частью экспрессируемого гена (например, тельце *Барра*, или *половой* хроматин; хромосома *филадельфийская*.

Опухолевый м. — вещество, экспрессируемое опухолью, по которому судят о присутствии в организме специфического типа опухоли.

CA 125 (яичник), CA 19–9 (жёлчные пути), CA 125/CA 19–9 (яичник), CA 15–3 (молочная железа), CA 19–9 (желудок), CA 19–9/КЭАг (поджелудочная железа), NSE/КЭАг (лёгкие), PAP (предстательная железа), PSA (предстательная железа), SCC (лёгкие), SCC/TPA (матка), TPA (лёгкие, мочевой пузырь), Аг, специфичный для простаты (предстательная железа), АФП (гепатомы, герминомы, яички), АФП/CA19–9 (печень), белок S-100 (саркома, меланома), виментин (саркома), десмин (саркома), кератины (эпителиальный тип ткани), кислая фосфатаза (предстательная железа), КЭАг (карциномы ЖКТ), КЭАг/CA19–9 (толстая кишка), КЭАг/TPA (молочная железа), муцин (аденокарцинома), общий лейкоцитарный Аг (лимфома), тиреоглобулин (щитовидная железа), ХГТ (герминогенные опухоли, хорион, яички), хромогранин (нейроэндокринный тип опухоли), эстрогеновые и/или прогестероновые рецепторы (молочная железа, эндометрий, яичник),

Условные обозначения: NSE — neuron-specific enolase — нейроноспецифическая енолаза; PAP — prostatase acid phosphatase — кислая фосфатаза предстательной железы; PSA — prostate-specific antigen — простатоспецифический Аг; CA15-3 — Аг рака молочной железы; CA19-9 — Аг карцином кишечной трубки; SCC — squamous cell carcinoma antigen — Аг плоскоклеточной карциномы; TPA — tumor-derived polypeptide antigen — полипептидный Аг опухолевого происхождения; КЭАг — карциноэмбриональный Аг; АФП — α–фетопротеин.

Массаж каротидного синуса — метод стимуляции блуждающего нерва с целью купирования приступа пароксизмальной тахикардии: энергичный массаж области каротидного синуса (верхний край щитовидного хряща), попеременно справа и слева по 15–20 с под постоянным контролем пульса.

Матрикс тканевый (межклеточное вещество) состоит из основного вещества и содержащихся в нём волокон (коллагеновые, эластические и ретикулиновые). Структуры м.т. построены из молекул, вырабатываемых и секретируемых клетками. В свою очередь компоненты м.т. влияют на клетки (например, контролируют их пролиферацию и дифференцировку).

Мегакариоцит — предшественник тромбоцитов. М. экспрессируют маркёры, значительно более выраженные в тромбоцитах, например GP-IIb (CD41). CD41 — маркёрный рецептор м. и тромбоцитов; служит для связывания с фибриногеном, фибронектином, коллагеном, фактором *фон Виллебранда*. Экспрессия CD41 снижена или отсутствует при тромбастении *Глянцманна*.

Мегаколон врождённый — врождённое вздутие и гипертрофия стенки толстой кишки, вызванное отсутствием (аганглиоз) или значительным уменьшением (гипо-

ганглиоз) количества ганглиозных нейронов в нервных сплетениях прямой кишки и вышележащих отделах толстой кишки. ⇔ *Хиршспрунга* болезнь ⇔ аганглиоз толстой кишки врождённый.

Мегалобласт. Термин *мегалобласт* применяют для обозначения первой генерации эритроидных клеток (т.о., термин относят как к нормальным, так и к патологическим эритроидным клеткам). *Нормобластический эритропоэз*: пронормобласт (проэритробласт) → базофильные и полихроматофильные нормобласты (эритробласты) → ортохромные (оксифильные) нормобласты (эритробласты) → после выталкивания ядра молодые эритроциты (нормоциты) именуют *ретикулоцитами* (зернистость окрашивается бриллиантовым крезиловым синим) → эритроциты. *Мегалобластный эритропоэз*: промегалобласт → базофильный мегалобаст → полихроматофильный мегалобласт → ортохроматический (оксифильный) мегалобласт.

Медиаторы воспаления — химические факторы, вызывающие видимые симптомы (покраснение, отёк) и жар; продуцируются клетками мезенхимного генеза; к м.в. относятся биогенные амины, плазменные факторы (кинины, комплемента, свёртывания), метаболиты арахидоновой кислоты (Пг и лейкотриены), секретируемые лейкоцитами м.в. (белки острой фазы и катионные), цитокины (в том числе ИФН, ИЛ, хемокины) и некоторые другие. Эффекты некоторых м.в. приведены в табл. п-07.

Медицина доказательная (от англ. evidence-based medicine) — вид медицинской практики, отличающийся применением у конкретного пациента только тех вмешательств, эффективность которых показана в доброкачественных исследованиях. Первый в России справочник по д.м. вышел в 2001 г. («Клинические рекомендации, основанные на доказательной медицине». — М.: *ГЭОТАР-МЕД*, 2001, 1242 с.

Мейоз — два последовательных (1-е и 2-е) деления ядра зародышевой (половой) клетки при одном цикле репликации, в результате чего образуются гаплоидные клетки.

Меланотропины, см. «Проопиомеланокортин».

Мелатонин (*N*-ацетил-5-метокситриптамин) синтезируется в шишковидной железе и секретируется в ликвор и в кровь преимущественно в ночные часы. М. применяется в ветеринарной практике как средство контроля эструса (подавляет функцию половых желёз), у амфибий вызывает сокращение меланофоров (кожа светлеет), участвует в терморегуляции у холоднокровных. М. привлекает внимание в связи с выраженной суточной ритмичностью его секреции, изменениями его концентрации в ликворе при расстройствах сна, а также в связи с наличием анатомических связей гипоталамуса и шишковидной железы (см. «Ритм околосуточный»). **Рецепторы** м. функционируют посредством G-белков и обнаружены в сетчатке, гипоталамусе и нейрогипофизе.

Мелена — выделение кала в виде липкой чёрной массы (обычно симптом желудочно-кишечного кровотечения). ⇔ стул дёгтеобразный ⇔ *Гиппократа* чёрная болезнь.

Менархе — первая менструация.

Менопауза — полное прекращение менструаций. Вторая фаза климактерического периода, наступающая после последнего менструальноподобного кровотечения.

Металлопротеиназы матриксные — представители семейства протеаз внеклеточного матрикса (коллагеназы, стромелизины, желатиназы, матрилизин, эластаза макрофагов и др.), играют ключевую роль в морфогенезе, росте, перестройке и регенерации ткани, участвуют в реконструкции тканевого матрикса, стимулиру-

Таблица п-07. Главные медиаторы разных стадий воспаления и их эффекты (по «Taber's Cyclopedic Medical Dictionary»)

Факторы	Источник	Эффекты
Гистамин и серотонин	Тучные клетки и базофилы	Главные медиаторы раннего (менее 30 мин) воспаления Вазодилатация и увеличение проницаемости стенки кровеносных сосудов Стимуляция синтеза Пг
Брадикинин	Кининовая система	Главный медиатор продолжающегося более 1 ч воспаления Увеличение вазодилатации и проницаемости стенки кровеносных сосудов Боль Освобождение Пг и лейкотриенов
Метаболиты арахидоновой кислоты (Пг и лейкотриены)	Фосфолипиды клеточных мембран, особенно тучных клеток	Главные медиаторы поздней стадии (более 6 ч) воспаления Увеличение вазодилатации и проницаемости стенки кровеносных сосудов Стимуляция адгезии нейтрофилов к поверхности эндотелия Бронхоспазм Анафилаксия
Компоненты комплемента	Макрофаги; эндотелий печени	Увеличение вазодилатации и проницаемости стенки кровеносных сосудов Опсонизация микробов Привлечение нейтрофилов Разрушение патогенов
ИЛ1	Макрофаги; В-клетки, дендритные клетки, нейтрофилы	Увеличение продукции и активности медиаторов воспаления, фагоцитоза Выброс белков острой фазы Лихорадка
ИЛ8	Т–клетки, моноциты	Привлечение нейтрофилов и Т-клеток
PAF	Макрофаги, тучные клетки	Освобождение медиаторов воспаления Активация нейтрофилов Вазодилатация и увеличение проницаемости стенки кровеносных сосудов
Трансформирующий фактор роста β	Активированные макрофаги и Т-клетки	Привлечение нейтрофилов и моноцитов Стимуляция роста соединительной ткани Ингибирование других медиаторов
ФНОα	Активированные макрофаги и некоторые лимфоциты	Стимуляция синтеза цитокинов Ангиогенез Стимуляция адгезии нейтрофилов к поверхности эндотелия Лихорадка и истощение

ют ангиогенез, катализируют процессинг некоторых цитокинов (например, фактора некроза опухоли α — TNFα). Нарушение экспрессии м.м. прослежено в патогенезе артрита, множественного склероза, опухолевого роста, хронической обструктивной болезни лёгких, при разрыве атеросклеротической бляшки, формировании аневризмы. Экспрессия фермента значительно возрастает в ходе перестроечных процессов (менструация, овуляция, имплантация, роды, инволюция желёз матки и молочной железы).

Метамиелоцит — переходная форма миелоцита с промежуточной структурой ядра между зрелым миелоцитом и палочкоядерным гранулоцитом. ⇔ юный гранулоцит.

Метаплазия — замещение свойственных данному анатомическому образованию нормальных гистологических элементов одного типа на гистологические элементы (прежде всего клетки) другого типа. М. происходит преимущественно за счёт пролиферации и дифференцировки камбиальных (стволовых) клеток.

Метастаз — появление гистологически идентичных новообразований в участках тела, отдалённых от первичной опухоли.

***Вирхова* м.** — см. «Узел *вирховский*».

***Крукенберга* м.** — см. «Опухоль *Крукенберга*».

***Шнитцлера* м.** — м. рака, расположенный в клетчатке малого таза между мочевым пузырём (или маткой) и прямой кишкой; признак рака какого-либо органа ЖКТ, чаще желудка.

Метахромазия. 1. Окрашивание клеток или компонентов ткани в цвет, отличный от цвета используемого красителя. **2.** Два или более цветов, получаемых в ткани после окрашивания одним раствором красителя.

Метгемоглобинемия — повышенное (свыше 1%) содержание MetHb в эритроцитах периферической крови.

Метеоризм — вздутие живота вследствие скопления газов в кишечнике.

Метионин-энкефалин: Tyr—Gly—Gly—Phe—Met.

Миастения — мышечная слабость.

Тяжёлая псевдопаралитическая м. — хроническая прогрессирующая м., обычно начинающаяся с поражения мышц лица; атрофии мышц не происходит; патология нервно-мышечной передачи как результат выработки АТ против α-СЕ рецепторов ацетилхолина. ⇔ *Гольдфлама* болезнь ⇔ миастения ⇔ *Эрба—Гольдфлама* болезнь ⇔ *myasthenia gravis* ⇔ *Хоппе—Гольдфлама* болезнь.

Мигрень — приступообразная головная боль, чаще односторонняя, обычно сопровождающаяся головокружением, тошнотой, светобоязнью.

Мидриаз — расширение зрачка.

Миелит поперечный — м. (воспаление спинного мозга), распространившийся по всему поперечному сечению спинного мозга на каком-либо его уровне.

Миелобласт — родоначальная клетка гранулоцитопоэза. Ядро м. имеет чётко структурированную хроматиновую сеть, нередко несколько ядрышек, цитоплазма содержит азурофильную зернистость или палочки *Ауэра* и даёт положительную реакцию на миелопероксидазу.

Миелограмма — выраженный в форме таблицы или диаграммы результат микроскопии мазка пунктата костного мозга, отражающий качественный и количественный состав ядросодержащих клеток миелоидной ткани.

Миелоз фуникулярный — поражение задних и боковых канатиков спинного мозга, характеризующееся демиелинизацией нервных волокон и деструкцией осевых цилиндров. Проявляется сенситивной атаксией, признаками поражения пирамидных путей и спастико-атактической походкой. Наблюдают при витамин B_{12}-дефицитной анемии и некоторых других болезнях крови, иногда при авитаминозах и интоксикациях.

Миелома множественная (миеломная болезнь) — злокачественная опухоль из плазматических клеток (дифференцированные В-лимфоциты), секретирующих моноклональный патологический Ig (парапротеин). Заболевание относят к группе парапротеинемических гемобластозов. **Частота**: 1% случаев среди всех типов злокачественных поражений и более 10% среди гемобластозов. Заболеваемость: 3—5:100 000 в год. **Этиология**. · Специфические факторы возникновения м.б. не выявлены. К возникновению м.б. может предрасполагать истощение иммунокомпетентных органов при иммунодефицитах, аутоиммунной патологии, сенсибилизации. · Наследственность (254500, м.б., амилоидоз). · Продолжительное

лучевое воздействие, длительные контакты с нефтепродуктами, асбестом. · Болезнь тяжёлых цепей иммуноглобулинов.

Патогенез

Каждая плазматическая клетка способна к синтезу единственного эпитоп-определённого АТ с κ- или λ-лёгкой цепью. Моноклональные Ig (М-протеины) имеют идентичный тип лёгкой цепи и эпитоп. Антигенная специфичность белков М часто не идентифицируема, но, как считается, они направлены к Аг, с которыми пациент встречался в прошлом. Подтверждает эту концепцию сообщение о пациенте, который в детстве был вакцинирован лошадиной сывороткой и 33 годами позже заболел м.б. со специфичностью протеина М к лошадиному белку.

Бесконтрольный синтез моноклонального Ig подразумевает опухолевую трансформацию отдельной клетки-предшественницы. Считается, что такой клеткой при м.б. является полипотентная стволовая клетка. Характерными множественными хромосомными нарушениями при м.б. являются моносомия хромосомы 13, трисомии хромосом 3, 5, 7, 9, 11, 15 и 19. Часто наблюдаются структурные нарушения хромосомы 1; 14q32 (локус IgH) в 20—40% случаев; 11q13 (локус протоонкогена *bcl-1*) в 20% случаев, в основном это транслокация t(11;14)(q13;q32); интерстициальные делеции 13q14 в 15% случаев; 8q24 в 10% случаев.

От опухолевой трансформации клетки-предшественницы до клинических проявлений болезни имеется доклиническая стадия продолжительностью 20—30 лет. Малигнизированная плазматическая клетка приобретает опухолевые свойства — способность прорастать костную ткань, почки, формируя клиническую картину распространённой многоочаговой опухоли, что и отражено в названии болезни. В небольшом проценте случаев плазматические клетки пролиферируют локально. Такие опухоли тоже связаны с секрецией М-протеина, и у большинства пациентов (даже получавших адекватную терапию) со временем разовьётся явная клиническая картина м.б.

Проявления. С развитием методов автоматизированного анализа крови появилась возможность диагностировать м.б. на ранних этапах, что значительно сократило спектр клинических проявлений. · Патогномоничный признак — появление в крови и моче патологического моноклонального белка (М-белок). М-белок состоит из одной тяжёлой цепи Ig (IgA или IgG) или их комбинаций в различных сочетаниях с лёгкими цепями Ig (κ- и λ-). † М-белки — молекулы IgG и IgA (соответственно 50 и 25% наблюдений). † М-белки, состоящие только из лёгких цепей, выявляют в 25% случаев и только в моче.

· Синдромы † Поражение почек, вызванное их миеломной инфильтрацией, гиперкальциемией, токсическими воздействиями на эпителий канальцев Ig, отложением амилоида, повышенным содержанием в крови мочевой кислоты. † Инфильтрация костного мозга большим числом атипичных плазматических клеток в клинике проявляется анемией, инфекционными заболеваниями. † Остеолизис, сопровождаемый болями и патологическими переломами, обусловлен инфильтрацией миеломными клетками и последующим разрушением костной ткани. † Рецидивирующие инфекции, вызванные приобретённой гипогаммаглобулинемией и лейкопенией. † Гиперкальциемия, связанная с повышенной активностью остеокластов. † Повышенная вязкость крови, обусловленная высокой концентрацией М-белка.

Лечение. · **Химиотерапия** показана при гиперкальциемии, почечной недостаточности, угнетении костномозгового кроветворения, болях в костях и признаках сдавления спинного мозга. Химиотерапию проводят в специализированных

стационарах по стандартным схемам. · **Хирургическое лечение** показано при солитарной миеломе, признаках сдавления жизненно важных органов. В последнем случае проводят и химиотерапию. При компрессии спинного мозга необходимо неотложное оперативное лечение — ламинэктомия и декомпрессия, также назначают глюкокортикоиды и проводят лучевую терапию. · **Лучевая терапия** показана как паллиативное лечение у ослабленных больных, при почечной недостаточности и резистентности опухоли к химиотерапии. · **Симптоматическое лечение**. При м.б. крайне важна поддерживающая терапия: † облучение локальных костных поражений; † введение жидкостей и адекватная коррекция гиперкальциемии, гиперурикемии; † ортопедическое пособие, † ИФН.

Синонимы: миеломная болезнь, плазмоцитома, *Калера* болезнь, миеломатоз, ретикулоплазмоцитоз, *Рустицкого* болезнь, *Рустицкого—Калера* болезнь.

Миелоцит — клетка, образующаяся при дифференцировке промиелоцита и являющаяся предшественником метамиелоцита.

Микоз — инфекция, вызванная грибами.

Грибовидный м. — злокачественная опухоль лимфоидной ткани, характеризующаяся избыточной пролиферацией Т-хелперов в коже. На поздних стадиях поражаются лимфатические узлы и внутренние органы. Синдром *Сезари* (*Сезари* ретикулёз, эритродермия ретикулярная) — разновидность грибовидного микоза, характеризующаяся эритродермией с шелушением и зудом, меланодермией, лимфаденопатией, алопецией, а также лейкоцитозом и наличием в крови атипичных макрофагов.

Микроангиопатия — общее название поражений мелких кровеносных сосудов в форме фибриноидного набухания, некроза, гиалиноза, тромбоза и др.

Диабетическая м. — микроангиопатия у больных СД, на ранних этапах заболевания проявляющаяся утолщением базальных мембран, повреждением и пролиферацией эндотелия и перицитов, на поздних этапах — гиалинозом или склерозом сосудов, как правило, капилляров и венул. Клинические формы: диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия.

Микрогения — уменьшенная нижняя челюсть.

Микроглобулины — группа глобулинов, обнаруживаемых в сыворотке крови и моче, с молекулярной массой менее 40 кД (например, белок *Бенс-Джонса*, β_2-микроглобулин).

β_2-м. — лёгкая цепь молекул главного комплекса гистосовместимости класса I; последовательность аминокислот неизменна у представителей одного вида; повышение содержания β_2-м. выявлено у лиц с болезнью *Уилсона—Коновалова*.

Микроглоссия — уменьшенный язык.

Микрогнатия — уменьшенная верхняя челюсть.

Микромелия — укороченные, но имеющие все сегменты конечности.

Микроорхизм — уменьшенные яички.

Микросомия — чрезмерно уменьшенные размеры и масса тела.

Микростомия — уменьшенная ротовая щель.

Микротия — уменьшенные размеры ушной раковины.

Микротрубочки состоят из 13 тубулиновых протофиламентов (нитей), идущих по спирали; нити имеют диаметр 24 нм и длину несколько микрометров. Каждая нить собрана из СЕ — чередующихся димеров α- и β-тубулина. М. участвуют в поддержании формы клетки, в транспорте макромолекул и органелл, обеспечивают расхождение хромосом при делении клеток, подвижность жгутиков и ресничек. М. — динамичные структуры, постоянно растущие с одного конца (полимеризация) и деполимеризующиеся с другого конца. В каждой м. различают (+)-конец, где при-

соединяются новые СЕ тубулиновых протофиламентов, и (−)-конец, где СЕ тубулина отделяются от нити. Ряд агентов (цитостатики, или статмокинетики, например, колхицин, винбластин, таксол) блокирует сборку или деполимеризацию микротрубочек. Кинезины и тубулины м. образуют молекулярный мотор, который обеспечивает внутриклеточный транспорт органелл и перемещение хромосом вдоль м. в ходе клеточного деления. С м. связывают внутриклеточный, в том числе аксонный транспорт. От перикариона по отросткам перемещаются различные вещества (белки, нейромедиаторы и т.д.), органеллы (митохондрии, элементы цитоскелета, везикулы и т.д.). М. в перикарионе и дендритах (в отличие от аксона) не имеют направленной ориентации. Большинство м. аксона (+)-концом направлено к терминали, а (−)-концом — к перикариону. Характер ориентации м. имеет важное значение для распределения по отросткам различных органелл. К (+)-концу перемещаются митохондрии и секреторные пузырьки, а к (−)-концу — рибосомы, мультивезикулярные тельца, элементы комплекса *Гольджи*.

Микрофиламенты. Две переплетённые нити F-актина, составленные из G-актина, формируют м. диаметром 6 нм. М. образуют скопления по периферии клетки и связаны с плазмолеммой посредством белков (α-актинин, винкулин). М., как и микротрубочки, полярны; присоединение (полимеризация) G-актина происходит на (+)-конце. Известны токсины, связывающиеся с актином и блокирующие его полимеризацию, нарушая тем самым подвижность клеток, фагоцитоз и цитокинез. К таким токсинам относятся цитохалазины и фаллоидин. Функции м.: 1) изменение консистенции цитозоля, переход золя в гель и обратно (например, для изменения вязкости примембранной цитоплазмы); 2) эндоцитоз и экзоцитоз, 3) подвижность немышечных клеток (например, нейтрофилов и макрофагов) связана с изменением формы клеточной поверхности вследствие регулируемой полимеризации актина; 4) стабилизация локальных выпячиваний плазматической мембраны связана с пучками поперечно сшитых актиновых филаментов (например, в микроворсинках эпителиальных клеток кишки, где пучок параллельных м. образует их сердцевину).

Микрофтальмия — уменьшенные размеры глазного яблока.

Микроцефалия — уменьшенный череп, более чем на 10% по сравнению с возрастной нормой.

Микседема. **1**. Резко выраженная форма гипотиреоза. **2**. Гипотиреоидный отёк (распространённый отёк подкожной клетчатки у больных гипотиреозом, сопровождающийся отложением в ней муциноподобных веществ).

Миксома — доброкачественная опухоль, состоящая из мукоидного основного вещества, в котором расположены круглые, веретенообразные или звёздчатые клетки.

Мимикрия молекулярная — защитный феномен у микроорганизмов, при котором инфекционные Аг не воспринимаются иммунной системой макроорганизма как чужеродные белки из-за структурного сходства с белками самого макроорганизма; один из механизмов длительного персистирования микроорганизмов; феномен м.м. связывают с развитием некоторых аутоиммунных заболеваний.

Минералокортикоиды, см. «Альдостерон».

Миоглобин — белок — переносчик кислорода в мышцах, по функции похож на Hb, но содержит только один гем и имеет в 4 раза меньшую молекулярную массу ⇔ мышечный Hb.

Миоглобинурия — наличие в моче миоглобина; наблюдают при патологическом распаде мышечного белка.

Миоз — сужение зрачка.

Миокардит — воспаление сердечной мышцы, сопровождающееся её дисфункцией. Распространённость неизвестна, поскольку м. часто протекает субклинически,

заканчиваясь полным выздоровлением. У мужчин м. возникает чаще, чем у женщин (1,5:1). Основные причины миокардитов перечислены в табл. п-08.

Таблица п-08. Причины миокардитов

Вирусы (Коксаки, ECHO, аденовирусы, вирусы гриппа, герпеса, цитомегаловирусы, гепатита B и C, краснухи, арбовирусы)
Бактерии (стрептококки, стафилококки, бореллия, коринебактерии дифтерии, сальмонеллы, микобактерии туберкулёза, хламидии, легионеллы, риккетсии)
Простейшие (трипаносомы, токсоплазмы)
Паразиты (эхинококки, трихинеллы)
Грибы (кандиды, аспергиллы, кокцидиоидомицеты, гистоплазмы)
Неинфекционные заболевания (коллагенозы, васкулиты)
Токсичные вещества (антрациклины, катехоламины, кокаин, ацетаминофен, литий)
Радиоактивное излучение
Аллергия (в том числе лекарственная — на пенициллины, ампициллин, гидрохлоротиазид, метилдопу, сульфаниламиды)

Миопатия — любое патологическое состояние или болезнь мышечной ткани, преимущественно скелетной мускулатуры.

***Броди* м.** — недостаточность Ca^{2+}-АТФазы саркоплазматического ретикулума, проявляющаяся симптомами мышечной усталости при физической нагрузке.

Митохондриальная м. (делеции митохондриальной ДНК, ℜ, ρ) — генерализованная слабость, гипотония мышц, особенно плечевого и тазового пояса; при биопсии под сарколеммой мышечных волокон гигантские, причудливой формы митохондрии.

Немалиновая м. (ℜ ρ, мутация гена тропомиозина-3) — врождённая, непрогрессирующая мышечная слабость, чаще поражающая проксимальные мышцы с характерными палочковидными и нитеобразными стержнями (элементы Z-линий). ⇔ м. врождённая непрогрессирующая.

Миофибрилляции — мышечные подёргивания.

Мозаик — индивид, у которого имеются соматические клетки с различными хромосомными наборами, см. «Лайонизация».

Молекула адгезии — одна из макромолекул межклеточного вещества, принимающая участие в воспалении, регенерации, злокачественном росте и др.; имеется несколько семейств м.а. — интегрины, кадгерины, селектины, надсемейство адгезионных Ig, ламинин, фибронектин, витронектин, CD31, CD54 и др.

Лейкоцитарные м.а. имеют общую CE — CD18 и одну из трёх CE CD11: CD11A, или CD11B, или CD11C: CD18/CD11A — LFA1 (Mo1, Mac1) — на поверхности всех лейкоцитов; CD18/CD11B — CR3A — моноциты, нейтрофилы и NK-клетки; CD18/CD11C — p150,95 — моноциты и нейтрофилы.

Надсемейство иммуноглобулинов включает около 30 м.а. и в том числе NCAM1, CD31, CD54, VCAM1. Члены этого надсемейства не являются Ig *stricto senso* и не синтезируются в плазматических клетках, но имеют некоторые последовательности, сближающие их с истинными Ig.

ICAM1 (Intercellular Adhesion Molecule 1 — молекула межклеточной адгезии 1) — CD54 — лиганд Ar LFA (116920). Сочетанная экспрессия Ar HLA-DR и ICAM1 наблюдается в эпителии конъюнктивы при синдроме *Шёгрена*.

MACAM1 (Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule 1) — сосудистый адрессин слизистой оболочки кишечника (102670), см. «Маркёр, CD44».

NCAM1 (Neural Cell Adhesion Molecule 1) — м.а. нервных клеток (116930) — мембранный гликопротеин, необходимый для межклеточной адгезии и адгезии клеток с межклеточным матриксом.

PECAM1 (Platelet-Endothelial Cell Adhesion Molecule 1) — м.а. тромбоцитов и эндотелия (CD31, 173445) — экспрессируется на поверхности циркулирующих тромбоцитов, моноцитов, нейтрофилов, Т-лимфоцитов, но в особенности на стыке между эндотелиальными клетками, где PECAM1 необходим для эмиграции лейкоцитов из сосудистого русла, ангиогенеза и активации интегринов.

VCAM1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1) — м.а. сосудистых клеток 1 (192225) — поверхностно-клеточный гликопротеин, экспрессируемый активированными цитокинами клетками эндотелия в посткапиллярных венулах (воспаление, отторжение трансплантата) и артериях (атеросклероз) и опосредующий адгезию моноцитов и лимфоцитов.

Монголоидный разрез глаз — наружные углы глаз располагаются выше внутренних.

Мониторирование ЭКГ по *Холтеру* — снятие ЭКГ в течение продолжительного времени (обычно 24 ч) с записью на магнитную ленту с последующей компьютерной расшифровкой.

Моноаминоксидазы (гены *MAO*, Xp11.23, 309850 и 309850, КФ 1.4.3.4) — митохондриальные ферменты: тип А — изоформа, присутствующая преимущественно в нервной ткани, тип В — изоформа различных внутренних органов.

Мононуклеоз инфекционный — острая инфБ, характеризующаяся поражением ретикулоэндотелиальной и лимфатической систем и протекающая с лихорадкой, тонзиллитом, полиаденитом, увеличением печени и селезёнки, лейкоцитозом с преобладанием базофильных мононуклеаров.

Моноциты — самые крупные лейкоциты (диаметр в мазке крови приблизительно 15 мкм), количество их составляет 2–9% от всех лейкоцитов циркулирующей крови. Образуются в костном мозге, выходят в кровоток и циркулируют около 2–4 сут. Крупное, эксцентрично расположенное подковообразное ядро имеет пятнистый вид из-за неравномерно конденсированного хроматина. Бледная голубовато-серая (на окрашенном мазке) цитоплазма содержит многочисленные лизосомы и вакуоли, большое количество рибосом и полирибосом, комплекс *Гольджи*, мелкие удлинённые митохондрии. М. крови — фактически незрелые клетки, находящиеся на пути из костного мозга в ткани.

Активация м. Различные вещества, образующиеся в очагах воспаления и разрушения ткани, — агенты хемотаксиса и активации моноцитов. В результате активации увеличивается размер клетки, усиливается обмен веществ, м. выделяют БАВ (ИЛ1, M-CSF, GM-CSF, Пг, ИФН, факторы хемотаксиса нейтрофилов).

Функция м. В тканях моноциты дифференцируются в различные макрофаги, совокупность которых составляет систему мононуклеарных фагоцитов. Главная функция моноцитов и образующихся из них макрофагов — фагоцитоз. Моноциты фагоцитируют опсонизированные частицы. В их переваривании участвуют лизосомные ферменты моноцитов, а также формируемые внутриклеточно H_2O_2, OH^-, O_2^-. Активированные моноциты/макрофаги продуцируют эндогенные пирогены.

Мочевина — основной конечный продукт метаболизма азота. Образуется в печени и экскретируется с мочой. ⇔ карбамид ⇔ карбониламид ⇔ амид угольной кислоты.

Муковисцидоз, см. «Фиброз кистозный».

Муколипидозы — общее название болезней накопления, обусловленных недостаточностью активности различных гидролаз (ρ). По клинической картине напо-

минают мукополисахаридозы и проявления синдрома *Хюрлер*, в тканях происходит накопление сфинголипидов и/или гликолипидов, но экскреции мукополисахаридов с мочой нет. Лечение поддерживающее, возможна и проводится идентификация носителей дефектных генов и пренатальная диагностика. Выделено несколько типов заболевания, развивающихся при недостаточности сиалидазы (M.I, *256550), N-ацетилглюкозаминилфосфотрансферазы (M.II, 252500).

Мукополисахаридозы — группа болезней, вызванных аномалиями обмена мукополисахаридов и проявляющихся различными дефектами костной, хрящевой, соединительной тканей. М. относят к лизосомным болезням накопления, эта патология возникает при недостаточности лизосомных ферментов обмена гликозаминогликанов.

- I тип (*252800, недостаточность α-*L*-идуронидазы, КФ 3.2.1.76, ρ). † Подтип IH (синдром *Хюрлер*) — наиболее тяжёлая форма с полным отсутствием активности фермента. † Подтипы IS (синдром *Шая*) и IHS (синдром *Хюрлер—Шая*) — менее тяжёлая клиника. Клинически: карликовость, гипертрихоз, макроцефалия, умственная отсталость, грубые черты лица, помутнение роговицы, потеря слуха, увеличенный язык, короткая шея, дыхательная недостаточность, болезни клапанов сердца и коронарных артерий, запоры, чередующиеся с диареями, гепатомегалия, спленомегалия, паховая и пупочная грыжи, кифоз, тораколюмбальный горб, сгибательные контрактуры бёдер, искривление коленных суставов, брахидактилия, *когтеобразная* кисть, расширение диафизов. Лабораторно: гиперэкскреция дерматансульфата и гепарансульфата с мочой, метахромазия лейкоцитов и фибробластов. Пренатальная диагностика путём амниоцентеза с исследованием ферментативной активности и прямым определением нуклеотидной последовательности гена.
- II тип (*309900, недостаточность α-*l*-сульфоидуронат сульфатазы, КФ 3.1.6.13, Xq27.3, рецессивное ♂) — синдром *Хантера*. Клинически сходен с проявлениями синдрома *Хюрлер*, но нет множественных костных поражений и помутнения роговицы. ⇔ гаргоилизм (X-рецессивный тип).
- III тип (синдром *Санфилиппо*) — 4 клинически неразличимых подтипа: † Подтип IIIA (*252900, 17q25.3, ген *MPS3A*, ρ) — недостаточность сульфамидазы (КФ 3.10.1.1). † Подтип IIIB (*252920, 17q21, ген *NAGLU*, ρ) — недостаточность N-ацетил-α-D-глюкозаминидазы (КФ 3.2.1.50). † Подтип IIIC (*252930, хр. 14, ген *MPS3C*, ρ) — недостаточность ацетил-КоА:α-глюкозаминид N-ацетилтрансферазы (гепаран-α-глюкозаминид N-ацетилтрансферазы, КФ 2.3.1.78). † Подтип IIID (*252940, 12q14, ген GNS, ρ) — недостаточность N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы (КФ 3.1.6.14). Клинически: симптоматика более мягкая, чем при типах I и II.
- IV тип (синдром *Моркио*). † Подтип IVA, тяжёлая форма (*253000, ген *GALNS*, ρ) — недостаточность сиалидазы † Подтип IVB, лёгкая форма (#253010, ρ) — недостаточность β-галактозидазы. Клинически: карликовость (рост у взрослых от 82 до 115 см), уплотнение костей свода черепа, помутнение роговицы, потеря слуха, умеренная гепатомегалия, подвывих шейных позвонков, цервикальная миелопатия, аномалия грудной клетки (*куриная грудь*), слабость мышц, X-образная деформация ног, дисплазия бёдер, интеллект сохранён.
- V тип — синдром *Шая*, в настоящее время отнесён к типу I.
- VI тип — синдром *Марото—Лами* (*253200, 5q11—q13, ген *ARSB*, ρ) — недостаточность арилсульфатазы B. Клинически напоминает тип I, но без умственной отсталости.
- VII тип — синдром *Слая* (*253220, 7q11.23—q21, ген *GUSB*, ρ) — недостаточность β-глюкуронидазы. Клинически: грубые черты лица, различной степени

помутнение роговицы, снижение слуха, гепатомегалия, спленомегалия, деформация грудной клетки, Х-образная деформация ног, интеллект сохранён. Лабораторно: дерматансульфатурия, кератансульфатурия, метахромазия лейкоцитов и фибробластов.

- VIII тип — синдром *Ди Ферранте*, (#253230, ρ) — недостаточность глюкозамин-6-сульфатсульфатазы. Клинически: низкорослость, умственная отсталость, гирсутизм, грубые волосы, гепатомегалия, умеренный множественный дизостоз, гипоплазия зубовидного отростка. Лабораторно: экскреция с мочой дерматансульфата и кератансульфата, метахромазия лимфоцитов.
- IX тип (*601492, ρ) — недостаточность гиалуронидазы. Клинически: низкорослость, множественные отложения в околосуставных тканях гиалуроновой кислоты.

Набухание мукоидное — начальная фаза дезорганизации соединительной ткани, характеризующаяся накоплением и перераспределением в ней мукополисахаридов, а также гликопротеидов и белков плазмы.

Нарколепсия — истощающее неврологическое заболевание, характеризуется аномально фрагментированным ночным сном, интенсивная фаза которого сопровождается быстрым движением глаз и сновидениями, устойчивой сонливостью днём, даже когда больной передвигается или поддерживает разговор, случаями мышечной слабости в ответ на эмоциональную стимуляцию. **Патогенез**: нарушена передача возбуждающих сигналов с орексинергических нейронов на мишени, расположенные в ядре дорсального шва, области вентральной покрышки, туберомамиллярном ядре, *голубоватом* месте. Это угнетает активность моноаминергических нейронов с последующим снижением притока возбуждающих сигналов в кору и повышением активности холинергических нейронов, что нарушает баланс между ключевыми холин- и моноаминергическими системами мозга.

Нарушения обмена жидкости и электролитов. Гомеостаз жидкости и электролитов определяется соотношением их поступления и выведения. Распределение воды в организме приведено в табл. 11-1. Электролитный состав и объём различных жидкостей организма даны в табл. 11-2 и п-09. В табл. п-10 отражены суточные потери и потребность в воде и электролитах. При патологических состояниях происходит нарушение регуляторных механизмов, усиливающееся вследствие дополнительного стресса от хирургической операции, потерь жидкости с рвотой и через дренажи, лимфореи при обширных ожогах, невозможности энтерального питания и т.д.

Кислотно-щелочное равновесие

- **Нормальный баланс**. Под кислотно–щелочным равновесием (КЩР) понимают регуляцию концентрации ионов водорода (протоны, H^+) в жидкостях организма при помощи буферных систем (например, бикарбоната), лёгких и почек.

Таблица п-09. Объём жидкостей желудочно-кишечного тракта

Жидкость	Объём (в день, мл)
Слюна	1500
Желудочный секрет	2500
Жёлчь	500–1500
Панкреатический сок	700
Секрет тонкой кишки	3000
Всего...	8200–9200

Таблица п-10. Суточные потери и потребности (на 1 кг массы тела) в воде (в мл) и электролитах (в мэкв)

	Потери					Потребности
		неощущаемые				
	моча	кожа	лёгкие	испражнения	всего	
Вода	1200–1500[а]	200–400[а]	500–700[б]	100–200	2300–2600	35
Натрий	100[в]	40 мэкв/л пота			80–100	1
Калий	100[г]				80–100	1
Хлориды	150[в]	40 мэкв/л пота			100–150	1,5

[а] 25 мл/кг массы тела. [б] 10 мл/кг массы тела. [в] Варьирует в зависимости от потребления и объёма мочи и пота. Регулируется системой ренин–ангиотензин–альдостерон. [г] Альдостерон увеличивает секрецию.

Так как H^+ обладают высокой химической активностью, даже небольшое изменение $[H^+]$ может привести к значительным нарушениям баланса.

† **Концентрация ионов водорода и pH**. $[H^+]$ в жидкостях организма низка. Поэтому её удобнее выражать в виде показателя pH (обратный логарифм $[H^+]$). pH внеклеточной жидкости поддерживается на уровне около 7,4. Хотя на практике внутриклеточный pH не может быть измерен непосредственно, видимо, он составляет от 6,8 до 7,0.

† **Накопление и удаление H^+**. При нормально протекающих метаболических процессах происходит накопление большого количества угольной кислоты (H_2CO_3) и других (нелетучих) кислот, поступающих в жидкости организма; они должны быть нейтрализованы с помощью буферных систем и удалены.

‡ H_2CO_3. H^+ образуются при полном окислении глюкозы и жирных кислот до H_2CO_3. Эта кислота диссоциирует с образованием воды и двуокиси углерода, удаляемой через лёгкие.

‡ Нелетучие кислоты образуются при неполном метаболизме глюкозы и жирных кислот до органических кислот (например, ацетоуксусной и β-оксимасляной), а также при распаде белков. Ежедневно образуется и экскретируется (преимущественно почками) примерно 1 мэкв нелетучих кислот на 1 кг массы тела.

· **Уравнение *Хендерсона–Хассельбальха***. Система бикарбонат–угольная кислота (HCO_3^-/CO_2) — основной буферный компонент внеклеточной жидкости. Нарушения КЩР часто характеризуются изменениями или бикарбонатного компонента (основного), или растворённой двуокиси углерода (кислого компонента) этой буферной пары. Классическое описание КЩР основано на уравнении *Хендерсона–Хассельбальха*, рассматривающего соотношение трёх переменных — pH, парциального давления двуокиси углерода (pCO_2), концентрации бикарбоната плазмы ($[HCO_3^-]$) — и двух констант (pK и S) следующим образом:

$$pH = pK + \lg \frac{[HCO_3^-]}{S \times pCO_2}$$

где pK — обратный логарифм константы диссоциации угольной кислоты (6,1), а S — константа растворимости двуокиси углерода в плазме (0,03 ммоль/л/мм рт.ст.). В норме $[HCO_3^-]$ плазмы составляет 24 ммоль/л, а pCO_2 артериальной крови — 40 мм рт.ст.

Таким образом,

$$pH = 6{,}1 + \lg \frac{24}{1{,}2} = 7{,}4$$

· **Дыхательная регуляция pCO_2 артериальной крови**. Лёгкие обладают способностью задерживать или активизировать выделение CO_2 и таким образом регулировать *кислый* компонент бикарбонатной буферной системы.

· **Почечная регуляция содержания бикарбоната плазмы**. Почки при секреции H^+ регулируют содержание бикарбоната плазмы за счёт образования *нового* бикарбоната. Этот процесс восполняет бикарбонат, используемый для нейтрализации кислот, образующихся при незавершённом метаболизме нейтральных пищевых продуктов и при метаболизме кислых продуктов. Существует два важных аспекта метаболизма H^+ в почках: реабсорбция ионов бикарбоната и секреция H^+.

† **Реабсорбция ионов бикарбоната**. Примерно 4300 мэкв бикарбоната фильтруется ежедневно через клубочки, бикарбонат практически полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах почек. Оставшееся минимальное количество бикарбоната реабсорбируется в дистальных канальцах и собирательных трубочках. Проксимальная канальцевая реабсорбция бикарбоната осуществляется косвенно за счёт следующего процесса.

‡ Отфильтрованный бикарбонат и секретируемый H^+ в просвете канальца образуют угольную кислоту. Реабсорбция Na^+ сопряжена с секрецией H^+, что поддерживает состояние электронейтральности.

‡ Карбоангидраза щёточной каёмки клеток проксимальных канальцев катализирует превращение угольной кислоты в двуокись углерода и воду. Двуокись углерода диффундирует в цитоплазму клеток проксимальных канальцев, где внутриклеточная карбоангидраза катализирует её регидратацию в угольную кислоту.

‡ Бикарбонат, образующийся при диссоциации угольной кислоты, пассивно реабсорбируется в кровь вместе с эквимолярным количеством Na^+, активно транспортирующегося в кровь. H^+, образующийся при диссоциации угольной кислоты внутриклеточно, служит источником дополнительных H^+, подлежащих секреции.

‡ Вход Na^+ в клетку канальца происходит двояко: при пассивной диффузии Cl^- внутрь клетки из просвета канальца и при обмене H^+ на Na^+. Конечный результат диффузии Cl^- в клетку и Na^+-H^+-обмена — реабсорбция NaCl или бикарбоната натрия соответственно.

† **Добавление *нового* бикарбоната**. В дополнение к сохраняемому бикарбонату почки добавляют к плазме *новый* бикарбонат посредством секреции H^+.

‡ Добавление *нового* бикарбоната касается не столько бикарбоната, реабсорбирующегося в проксимальных канальцах, сколько бикарбоната, накапливающегося внутри клеток дистальных канальцев путём гидратации двуокиси углерода и последующей диссоциации угольной кислоты.

‡ Участие почек в образовании *нового* бикарбоната сопровождается экскрецией эквивалентного количества кислоты в мочу в виде титруемой кислоты, иона аммония или их обоих.

‡ **Образование и секреция титруемой кислоты**. Обмен H^+ на Na^+ превращает двухосновный фосфат или сульфат натрия в фильтрате в одноосновный фосфат или сульфат натрия, экскретирующиеся с мочой в виде титруемой кислоты. Вследствие этого H^+, секретируемый в дистальные канальцы, может реагировать с фосфатом, а не с бикарбонатом.

‡ **Образование и секреция аммиака**. В отличие от фосфата, аммиак попадает в просвет канальца не за счёт фильтрации, а за счёт образования в канальцах и секреции. Фактически весь аммиак, проникающий в просвет канальцев, немедленно соединяется с H^+ с образованием иона аммония, не обладаю-

щего способностью к диффузии вследствие его нерастворимости в жирах. В результате экскреция иона аммония почками приводит к добавлению бикарбоната к плазме.

† **Концепция компенсации**. Компенсацию можно определить как **физиологический ответ на изменение** или **респираторного**, или **метаболического** (почечного) **компонента** в КЩР для восстановления нормальной величины pH. Физиологическая компенсация обычно бывает неполной. В уравнении *Хендерсона—Хассельбальха* изменения в числителе (*метаболический* компонент) связаны с вторичными изменениями в знаменателе (*респираторный* компонент), что восстанавливает логарифм отношения в пределах 24:1,2 (т.е. 20:1); в результате pH поддерживается в пределах нормы. И наоборот, изменения *респираторного* компонента сочетаются с компенсаторными изменениями *метаболического* компонента, что также поддерживает pH в пределах нормы.

Нарушения половой дифференцировки

Нозологические формы

· **Истинный гермафродитизм**. В половых железах присутствует ткань как семенников, так и яичников. Кариотип: приблизительно в 80% — 46XX, остальные случаи — 46XY или мозаицизм. Этиология неясна. † Обычно выражена значительная вирилизация, вследствие чего большинство истинных гермафродитов воспитываются как мужчины. Могут возникать гинекомастия и циклическая гематурия как результат маточного кровотечения. † Серьёзное подозрение в истинном гермафродитизме должно возникнуть, если у ребёнка гениталии переходного типа, XX-кариотип и нормальный уровень 17-гидроксипрогестерона, что исключает недостаточность 21-гидроксилазы. Окончательный диагноз базируется на хирургическом исследовании и обнаружении половых желёз, содержащих ткани как яичника, так и семенников.

· **Смешанный дисгенез половых желёз** наблюдается при кариотипе 45X/46XY. † Клиника: широкий спектр строения внешних половых органов — от полностью мужских до полностью женских. ‡ Половые железы могут выглядеть различно: от узнаваемых внешне яичников до дисгенетических яичек; часто наблюдают асимметричность гонад. ‡ Эффекты клеточной линии 45X могут имитировать фенотип синдрома *Шерешевского—Тёрнера*. † Диагноз устанавливают кариотипированием.

· **Мужской псевдогермафродитизм**. Дети генотипа 46,XY; имеются яички, но маскулинизация неполная (гипоспадия, микрофаллия, недоразвитая мошонка с яичками или без них). Мужской псевдогермафродитизм наблюдают при множестве эндокринных расстройств (дефекты синтеза тестостерона, его метаболизма и эффектов на клетки-мишени). † *Райфенштайна* синдром. Семейная форма мужского псевдогермафродитизма: фенотипически неопределённая половая принадлежность гениталий, гипоспадия, постпубертатная гинекомастия; бесплодие в связи со склерозом семенных канальцев. Синоним: *Кляйнфелтера—Райфенштайна—Олбрайта* синдром. † Тестикулярная феминизация (см. «Синдром тестикулярной феминизации»). † Псевдогермафродитизм мужской (*300018, Xp21.3, ген *DSS*, ♂) — локус на X-хромосоме, удвоение которого приводит к инверсии пола.

· **Недостаточность 5α-редуктазы** (*264600, ρ) нарушает превращение тестостерона в дигидротестостерон. † Мальчики (кариотип 46XY) рождаются с наружными половыми органами неопределённой половой принадлежности. Некоторых новорождённых относят к девочкам в связи с минимальными проявлениями вирилизации при рождении. † В период полового созревания происходят изменения, зависящие от тестостерона: перемещение яичек в

окончательную позицию, увеличение мышечной массы, огрубение голоса. † Имеется сообщение об одном изоляте, в котором многие дети воспитывались как девочки, но после пубертата они приобрели выраженные черты мужского фенотипа. † Диагноз может быть установлен при обнаружении повышенного соотношения тестостерон/дигидротестостерон после стимуляции ХГТ.

- **Нарушения синтеза и метаболизма тестостерона** наблюдают редко; известно несколько форм ферментной недостаточности (ρ). † Недостаточность холестерин десмолазы. Характерна тяжёлая форма потери соли. Выраженный дефицит минерало- и глюкокортикоидов, а также андрогенов приводит к смерти в раннем детском возрасте, несмотря на заместительную терапию стероидными гормонами. † Недостаточность 3β-гидроксистероид дегидрогеназы. Мужчины вирилизированы не полностью (дефект синтеза тестостерона). Женщины могут быть вирилизированы в лёгкой степени. Диагноз основывается на выявлении повышенных концентраций в крови дегидроэпиандростерона и 17-гидроксипрегненолона. † Недостаточность 17α-гидроксилазы. † Недостаточность 17-оксидоредуктазы предупреждает превращение андростендиона в тестостерон. Диагноз может быть установлен при обнаружении повышенного отношения андростендиона к тестостерону после стимуляции ХГТ. † Недостаточность 17α-кетостероид редуктазы яичек (*264300, 9q22, ген *HSD17B3*, *EDH17B3*, ρ) — клинически не отличима от недостаточности 5α-редуктазы-2. † Недостаточность 17,20-десмолазы (*309150, ϰ ρ) — редкая причина мужского псевдогермафродитизма, возникающего в результате блока превращения прогестагенов в андрогены. Дефект может быть выявлен по искажённому соотношению прогестагенов и андрогенов как на базальном уровне, так и после стимуляции ХГТ. У женщин гениталии нормальны, но не происходит полового созревания (нет эстрогенов).
- **Женский псевдогермафродитизм**. Дети генотипа 46,XX (имеются яичники), но, как правило, мужской фенотип при рождении. Повышенная чувствительность XX-плода к воздействию андрогенов во время критического периода (8 нед внутриутробного развития) приводит к развитию разной степени выраженности губомошоночного сращения, формированию урогенитального синуса и увеличению клитора. Некоторые дети при рождении выглядят как мальчики с крипторхизмом. † Врождённая гиперплазия надпочечников. Дефекты, приводящие к развитию женского псевдогермафродитизма, — недостаточность 21- и 11-гидроксилазы, а также 3β-гидроксистерон дегидрогеназы. † Влияние материнских андрогенов и прогестина. По мере осознания потенциальной опасности для развивающегося плода ЛС, принимаемых матерью во время беременности, андрогенные препараты становятся всё более редкой причиной женского псевдогермафродитизма. Изредка причиной развития этой патологии может быть вирилизирующая опухоль или заболевание матери во время беременности. Необходим тщательный сбор анамнестических данных (течение беременности, включая приём ЛС и заболевания).
- **Врождённые пороки** наружных половых органов: гипоспадия и микрофаллия. † Гипоспадию различной степени выраженности регистрируют изолированно или в сочетании с другими врождёнными дефектами, особенно мочеполовой системы. † Микрофаллия. Гениталии у мальчиков небольших размеров, но хорошо дифференцированные. Существуют стандарты оценки длины выпрямленного полового члена, начиная с раннего детского возраста до взрослого состояния. Рост гениталий определяют гормональной стимуляцией яичек плода гипофизарным гонадотропином. ‡ Этиология. Микрофаллия (гипоп-

лазия полового члена) может указывать на постнатальный гипогонадотропный гипогонадизм (как при синдроме *Каллмана*) или может быть отражением врождённого гипопитуитаризма. ‡ Лечение. Можно ожидать эффекта от применения тестостерона (25—50 мг каждые 3 нед в течение 3 мес), что приводит к положительному косметическому эффекту без значительного ускорения созревания скелета.

Ведение ребёнка с бисексуальными гениталиями.

- **Полное диагностическое обследование** должно быть предпринято в возможно более ранние сроки после рождения ребёнка с бисексуальными гениталиями. Необходимо убедить родителей отложить присвоение ребёнку имени и атрибуцию пола до окончания диагностических мероприятий. Нужны: тщательный сбор семейного анамнеза, детали течения беременности, общий осмотр. † Осмотр. Следует оценить размеры полового члена, расположение мочеиспускательного канала, наличие пальпируемых гонад (обычно яичек) и другие признаки (дисморфические и асимметричные). † Лабораторные исследования включают: хромосомный анализ, определение содержания электролитов, тестостерона, ЛГ, ФСГ и 17-гидроксипрогестерона. Радиографическое контрастное исследование урогенитальных синусов часто помогает обнаружить влагалище и шейку матки, иногда удаётся рассмотреть маточные трубы. УЗИ органов таза может выявить наличие яичников и матки. ‡ При кариотипе 46,XX и повышенном содержании 17-гидроксипрогестерона наиболее вероятна недостаточность 21-гидроксилазы. При нормальном уровне 17-гидроксипрогестерона наиболее вероятен истинный гермафродитизм. Оценка содержания 11-дезоксикортизола и дегидроэпиандростерона исключает возможность недостаточности 11-гидроксилазы или 3b-гидроксистерон дегидрогеназы. ‡ При кариотипе 46,XY оценка содержания половых и надпочечниковых стероидов до и после стимуляции АКТГ и ХГТ позволяет идентифицировать редкие формы врождённой гиперплазии надпочечников и нарушения синтеза и метаболизма тестостерона. ‡ При подозрении на глюкокортикоидную недостаточность (в том числе с потерей соли) за детьми до получения результатов анализов должно быть установлено тщательное наблюдение. ‡ Диагноз частичной устойчивости к андрогенам зависит от семейного анамнеза. Высокие уровни тестостерона у новорождённых с повышенным уровнем ЛГ позволяют подозревать устойчивость к андрогенам.
- **Присвоение пола**. Для решения множества терапевтических и общих вопросов необходим точный диагноз. † Даже заметно вирилизированные девочки с недостаточностью 21-гидроксилазы должны воспитываться, как девочки, поскольку при адекватном лечении заболевания и косметическом восстановлении наружных половых органов они будут иметь полноценные репродуктивные возможности. † Для мальчиков с кариотипом 46,XY и бисексуальными гениталиями определение пола необходимо основывать на решении возможности выполнения половых функций в качестве мужчины. Обычно это зависит от размера полового члена и оценки хирургом возможности оперативной коррекции гипоспадии. ‡ Дисгенетические яички и яичнико-семенники должны быть удалены, поскольку высока вероятность их злокачественной трансформации. ‡ Во избежание нежелательных гормональных влияний в период полового созревания необходимо удалять гонады, не соответствующие полу.

Лечение.

- Адекватная *заместительная гормональная терапия*, как правило, должна назначаться в период полового созревания.

- *Генетическое консультирование* (в том числе по вопросам полового поведения) семей и детей — важный момент медицинской помощи.
- *Полное*, но тактичное *информирование* о результатах всех анализов (в соответствии с возрастом пациента) должно привести к успешной психосексуальной адаптации.
- *Удаление гонад.* Вследствие возможной малигнизации XY-гонаду при синдроме резистентных яичников необходимо удалить до полового созревания или сразу после диагностики. Нет необходимости удаления гонад у больных ни при синдроме *Тёрнера*, ни при синдроме *Каллмана*, поскольку нет потенциальной возможности малигнизации гонад; при синдроме *Тёрнера* хромосомы Y нет, а при синдроме *Каллмана* хромосомы нормальные. Для синдрома нечувствительности к андрогенам (синдром тестикулярной феминизации) характерно наличие гонад типа XY; гонады не надо удалять до завершения полового развития, поскольку риск развития новообразований гонад низок до 20-летнего возраста.
- Изменение пола производят при гермафродитизме, а также по желанию транссексуала (600952, ?), когда больной убеждён, что имеющиеся у него половые признаки не соответствуют его полу. После тщательной предоперационной подготовки (консультация психиатра, заместительная гормональная терапия) выполняют разрушающую операцию с последующей реконструкцией органов при помощи различных лоскутов и кожных трансплантатов.

См. также «Бесплодие», «Синдром *Кляйнфелтера*», «Синдром тестикулярной феминизации», «Дефекты рецептора андрогенов».

Нёбо *готическое* — высокое и узкое н. (микросимптом синдрома *Марфана*).

Невус — пигментированное образование нейроэктодермального происхождения на коже, в состав которого входят невусные клетки, содержащие меланин. ⇔ родимое пятно ⇔ опухоль невоидная.

Недостаточность

α_1-Антитрипсина н. (*107400, антиэластаза, ингибитор протеазы 1; 14q32.1, ген *PI*) — генетический дефект гликопротеина, ингибирующего активность протеолитических ферментов — трипсина, химотрипсина и эластазы. Система ингибиторов протеазы (Pi) насчитывает как минимум 24 аллеля. 90% населения имеют фенотип PiMM. Н. с содержанием α_1-антитрипсина в сыворотке менее 20% от нормального развивается у гомозигот (22 аллеля). У лиц с фенотипом PiMZ активность фермента составляет примерно 50–60% от нормальной. У гомозигот (PiZZ) проявления заболевания печени развиваются обычно в детском возрасте. У PiSZ- или PiMZ-гетерозигот, особенно курящих, развиваются патология печени, хроническая обструктивная болезнь лёгких, геморрагический диатез. Заболевание выявляют не у всех лиц с аномальными генотипами. Диагноз устанавливают на основании снижения уровня α_1-глобулина при электрофорезе белков, снижения уровня α_1-антитрипсина в сыворотке и с помощью Pi-типирования. При биопсии печени выявляются диастазарезистентные ШИК-позитивные гранулы в портальных дольках. Эффективного лечения не существует. В далеко зашедших случаях возможна трансплантация печени.

Антитромбина III н. (ℜ, *107300, 1q23-q25) — проявляется повышенной свёртываемостью крови, венозными тромбозами.

Аортальная н. — неспособность клапана аорты эффективно препятствовать обратному движению крови из аорты в левый желудочек во время диастолы желудочков сердца, обусловленная неполным смыканием или перфорацией полулунных заслонок.

Белка (протеина) С н. (*176860, 2q13-q14, дефект гена *PROC*, ℜ). Белок С — синтезируемый в печени зимоген витамин К-зависимого фактора, селективный ингибитор факторов VIII:C и Va; в гомозиготном варианте его н. вызывает молниеносную пурпуру новорождённых, обычно с летальным исходом; в гетерозиготном — приводит к возрастанию частоты венозных тромбозов с последующими тромбоэмболическими осложнениями и может предрасполагать к некрозам кожи у больных, получающих непрямые антикоагулянты без сопутствующего назначения гепарина. Существует коммерческий препарат протак (protac) — активатор белка С, выделен из яда змеи *Agkistrodon contortrix*; препарат применяют для идентификации белков С, S и фактора V гемокоагуляции (Pentapharm Ltd, www.pentapharm.ch).

Белка (протеина) S н. (*176880, 3p11.1-q11.2, дефект гена *PROS1*, ℜ). Белок S — витамин К-зависимый кофермент активированного протеина С. Может существовать в свободной или связанной (с С4b-связывающим белком, 120830) форме. Клинически проявляется как н. протеина С в сочетании с остеопенией и компрессионными переломами позвонков.

Клапана лёгочного ствола н. — неспособность клапана лёгочного ствола эффективно препятствовать обратному движению крови из лёгочного ствола в правый желудочек во время диастолы желудочков сердца, связанная с неполным смыканием или перфорацией полулунных заслонок.

Клапана трёхстворчатого н. — неспособность правого предсердно-желудочкового клапана эффективно препятствовать обратному движению крови из правого желудочка в правое предсердие во время систолы желудочков сердца, связанная с неполным смыканием или перфорацией створок клапана. ⇔ н. правого предсердно-желудочкового клапана.

Митральная н. — неспособность левого предсердно-желудочкового клапана эффективно препятствовать обратному движению крови из левого желудочка в левое предсердие во время систолы желудочков сердца, связанная с неполным смыканием или перфорацией створок клапана. ⇔ н. левого предсердно-желудочкового клапана.

Недостаточность ферментов (н.ф.). Синдромы врождённых нарушений обмена веществ (например, фенилкетонурия, гомоцистинурия, гликогенозы и сотни других) встречаются редко, но оказывают значительное влияние на физическое, интеллектуальное, психическое развитие и качество жизни.

LCAT н., см. «Н. лецитин-холестерин ацилтрансферазы».

Альдолазы н. Фруктозо-1,6-дифосфат а. (триозофосфат лиаза, КФ 4.1.2.13, 3 изофермента: аа. 1, 2 и 3, или А, В и С) — гликолитический фермент, катализирующий обратимое превращение фруктозо-1,6-дифосфата в глицеральдегид 3-фосфат и дигидроксиацетон фосфат. А.А экспрессируется в тканях плода и в скелетных мышцах (5% от всего мышечного белка), а.В — в печени, почках, кишечнике, а.А и а.С — в нервной ткани. Известны наследственные заболевания, развивающиеся вследствие недостаточности разных аа.

А.А н. (103850, 16q22–q24, ген *ALDOA*, ρ). Развивается врождённая несфероцитарная гемолитическая анемия (желтуха, спленомегалия, холелитиаз, возможны низкорослость, задержка умственного развития и полового созревания).

А.В н. (229600, 9q22, ген *ALDOB*, ρ). Развивается врождённая непереносимость фруктозы (см. «Фруктоземия»).

Аденилат киназы н. Фермент (*103000, КФ 2.7.4.3, 9q34.1, известно 3 фенотипа) экспрессируется в эритроцитах и скелетных мышцах. При н. эритроцитарной формы (ген *AK1*, ρ) развивается гемолитическая анемия. Известна также н. мышечной формы (102990, миокиназа, ℜ), приводящая к злокачественной гипертермии после галотанового наркоза.

Аденилосукцинат лиазы н. Для н.ф. (*103050, аденилосукциназа, КФ 4.3.2.2, 22q13.1, ген *ADSL*, ρ) характерны выраженная задержка психомоторного развития, судорожные припадки, мышечная слабость. В крови, СМЖ повышенное содержание риботидов сукциниладенозина и сукциниламиноимидазол карбоксамида. У гомозигот тяжёлая форма аутизма (сукцинилпуринемический аутизм).

Аденин фосфорибозилтрансферазы н. (*102600, КФ 2.4.2.7, 16q24, ген *APRT*, не менее десятка дефектных аллелей [носительство около 0,1%, но значительно выше у японцев], ρ у европеоидов, ℜ для аллеля APRT*J[apan]). Фермент катализирует реакцию: аденозинмонофосфат + дифосфат = аденин + 5-фосфо-α-D-рибозо-1-дифосфат. Н.ф. приводит к развитию в почках камней из 2,8-дигидроксиаденина. Клинически: уролитиаз без гиперурикемии и подагры. Эффективны диета с низким содержанием пуринов и аллопуринол. Без лечения развивается почечная недостаточность. Лабораторно: камни из 2,8-дигидроксиаденина мягкие, коричнево-красные, но сероватые при высыхании; кристаллы в моче округлые, коричневатые.

Аденозилгомоцистеиназы н. Фермент (*180960, S-аденозил-L-гомоцистеин гидролаза, КФ 3.3.1.1, 20cen–q13.1, ген *SAHH*, ρ) катализирует гидролиз S-аденозил-L-гомоцистеина до аденозина и L-гомоцистеина. Н.ф. — одна из причин гиперметионинемии. Клиническая картина: лицевой дисморфизм, дефектные волосы и зубы, кардиомиопатия, отставание в умственном и двигательном развитии. Гиперметионинемия наблюдается также при наследственной тирозинемии (276700), н. цистатион β-синтетазы (236200) и метионин аденозилтрансферазы (250850).

Аденозин монофосфат дезаминазы н. Фермент (адениловой кислоты дезаминаза, аденозиндезаминаза, КФ 3.5.4.6, гены *AMPD*, ℜ) существует в нескольких формах: M (мышечная, *102770, 1p21–p13, ген *AMPD1*), L (печёночная, 102771, 1p21–p13, ген *AMPD2*), E (эритроцитарная, *102772, 2 изофермента, 11p13–pter, ген *AMPD3*). Известны дефекты генов *AMPD1* (н. миоаденилат дезаминазы) и *AMPD3*, клинические проявления эритроцитарной формы фермента не обнаружены. • **Тип M (I)** специфичен для скелетной и сердечной мышц. Н. миоаденилат дезаминазы — наиболее частая причина метаболических миопатий (мышечная слабость и подёргивания после физической нагрузки). • **Тип E (III)**. Мутантные аллели широко распространены в Японии, Корее, Восточной Европе (носитель — каждый тридцатый житель). Н. приводит к развитию тяжёлого комбинированного иммунодефицита.

Аденозинтрифосфатазы н. (*102800, АТФаза, КФ 3.6.1.3, ρ, также ℜ). Для н.ф. характерна несфероцитарная гемолитическая анемия. При редком дефекте эритроцитарной АТФазы в виде увеличенной активности (#102900) развивается полицитемия. Дефекты α-полипептида Cu^{2+}-транспортирующей АТФазы (*300011, Xq12–q13 ген *ATP7A*, ℵ) приводят к развитию синдромов *Менкеса*, врождённой *вялой* кожи (300011) и *Элерса–Данло–Русакова* (304150, тип IX).

Аконитазы н. (*255125, ρ). При н.а. и сукцинатдегидрогеназы развивается метаболическая миопатия, характеризуется мышечной слабостью, быстрой утомляемостью, молочнокислым ацидозом, сидеробластной анемией; начало в детском возрасте.

Активатора плазминогена н. (*173370, КФ 3.4.21.68, 8p12–8p11, ген *PLAT*) — сериновая протеаза, активирующая превращение плазминогена в плазмин. При н. (ℜ) развивается тромбоэмболическая болезнь.

Аланин-глиоксилат аминотрансферазы н., см. «Оксалоз».

Алкилдигидроксиацетонфосфат-КоА синтетазы жирных кислот н., развивается точечная хондродисплазия.

Альдостерон синтетазы н., см. «Н. кортикостерон метил оксидазы».

Аминоадипиновой семиальдегид синтетазы н., см. «Гиперлизинемия».

Аминоацил-гистидин дипептидазы н., см. «Н. карнозиназы».

δ-**Аминолевулинат дегидратаза** (*125270, порфобилиноген синтетаза, КФ 4.2.1.24, 9q34, ген *ALAD*, кофактор — цинк, несколько изоферментов, не менее 7 мутантных аллелей, наследуемых как ρ, так и ℜ). Гемолитическая анемия, острая порфирия, а также предрасположенность к отравлению свинцом — основная патология при н. фермента.

δ-**Аминолевулинат синтетаза** (КФ 2.3.1.37) см. «Анемия сидеробластная», «Порфирия».

Аргиназа, см. «Н. ферментов цикла мочевины».

Аргининосукцинат лиазы н., см. «Н. ферментов цикла мочевины».

Аргининосукцинат синтетаза, см. «Н. ферментов цикла мочевины».

Арилсульфатазы н. (КФ 3.1.6.1 [сульфатаза, арил-сульфат сульфогидролаза]) приводит к развитию метахроматической лейкодистрофии (a.A, КФ 3.1.6.8, 250100), мукополисахаридоза (a.B, КФ 3.1.6.12, 253200), ихтиоза (a.C, КФ 3.1.6.2, 308100), точечной хондродисплазии (a.E, 302950).

Ароматаза — фермент (*107910, эстроген синтетаза, КФ 1.14.14.1, 15q21.1, ген *CYP19*) из семейства цитохромов P450 — в яичниках, плаценте, мышцах, печени, жировой ткани, мозге, волосяных фолликулах катализирует образование ароматических C18 эстрогенов из C19 андрогенов (ароматизация). В плаценте активность а. критична для защиты женского плода от маскулинизации и матери от вирилизации. Н.а. (ρ): женский половой инфантилизм, первичная аменорея, при рождении — фенотип ложного гермафродитизма, поликистозные яичники. Увеличение активности а. (ℜ, только у генетических мальчиков) — гинекомастия.

N-**Ацетил**-α-D-**глюкозаминидазы н.**, см. «Мукополисахаридозы».

N-**Ацетилглутамат синтетаза** (КФ 2.3.1.1, ген *NAGS*). При недостаточности фермента (*237310) развивается гипераммониемия.

N-**Ацетилглюкозамин**-6-**сульфатазы н.**, см. «Мукополисахаридозы».

N-**Ацетилглюкозаминилфосфотрансферазы н.** (КФ 2.7.8.17, 4q21–4q23, ген *GNPTA*), см. «Муколипидоз».

Ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов PAF (*601690, 6p21.1–p12, ген *PAFAH2*). При н. фермента (ρ) высок риск развития СКВ и тяжёлых форм бронхиальной астмы. У 4% японцев не экспрессируется один из аллелей.

Ацетил-КоА ацетилтрансфераза (КФ 2.3.1.9, ацетил-КоА С-ацетилтрансфераза, ацетоацетил-КоА тиолаза). Известны две формы фермента.

- Ацетил-КоА а.1 (*203750, 11q22.3–q23.1, ген *ACAT1*, 8 мутантных аллелей, ρ). Основное проявление н.ф. (дефект катаболизма изолейцина) — тяжёлый метаболический ацидоз, экскреция 2-метил-3-гидроксимасляной кислоты.
- Заболевание неточно называют: кетотиолазы н., β-кетотиолазы н., 3-оксотиолазы н.
- Ацетил-КоА а.2 (*100678, 6q25.3–q26, ген *ACAT2*, ρ). Для н.ф. характерно тяжёлое отставание в умственном развитии.

Ацетил-КоА:α-глюкозаминид N-**ацетилтрансферазы н.**, см. «Мукополисахаридозы».

Ацил-КоА дегидрогеназ н., см. «Дефекты окисления жирных кислот».

Ацил-КоА оксидаза, при н. развивается адренолейкодистрофия.

α-**Галактозидазы н.**, см. «Болезнь Фабри».

β-**Галактозидазы н.**, см. «Мукополисахаридозы».

G_{M1}-β-**Галактозидазы н.**, см. «Ганглиозидозы».

Галактокиназы н., см. «Галактоземия».

Галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы н., см. «Галактоземия».

Галактозоэпимеразы н., см. «Галактоземия».

ГАМК трансаминазы н. (*137150, γ-аминобутират аминотрансфераза, γ-аминобутират трансаминаза, ГАМК трансфераза, β-аланин-оксоглутарат аминотрансфераза, КФ 2.6.1.19, ген *GABAT*) участвует в метаболизме ГАМК, при н.ф. (р) наблюдают отставание психомоторного развития, гиперрефлексию, возможно ускорение роста тела. Лабораторно: в СМЖ увеличено содержание ГАМК, гомокарнозина, β-аланина.

Гексозаминидазы н. (*268800, β-N-ацетилгексозаминидаза, КФ 3.2.1.52, множество мутантных аллелей). Три изофермента (г.А — α- и β-цепи, г.В — 2β, г.S — 2α), из которых только г.А (15q23—q24, ген *HEXA*) при участии белка-активатора участвует в деградации G_{M2}—ганглиозидов. *Тэя—Сакса* болезнь развивается при дефектах α-цепи, *Сэндхоффа* болезнь — β-цепи (5q31.3—5q33.1, ген *HEXB*). См. также «Ганглиозидоз G_{M2}».

Гексокиназы н. Фермент (КФ 2.7.1.1) катализирует реакцию: АТФ + D-гексоза = АДФ + D-гексозо-6-фосфат. Различают 5 изоформ фермента: 1 (*142600, специфичная для эритроцитов, локус 10q22, ген *HK1*); 2 (601125, мышечная, хр. 2); 3 (142570, г. лейкоцитов, 5q35.2), 4 (138079, глюкокиназа, 7p15, ген *GCK*), 5 (142550, г. сперматогенных клеток). При н.г.1 (#235700, р) развивается гемолитическая анемия (желтуха, спленомегалия, холелитиаз, холецистит, нормохромная несфероцитарная анемия). При н.г.4 (#125851, ℜ) развивается юношеская форма сахарного диабета типа II относительно доброкачественного течения.

Гепаран-α-глюкозаминид N-ацетилтрансфераза (КФ 2.3.1.78), см. «Мукополисахаридозы».

Гепаран N-сульфатаза, см. «Мукополисахаридозы».

Гиалуронидазы н., см. «Мукополисахаридозы».

3-**Гидроксиацил-КоА дегидрогеназы н.** (бифункциональный фермент, β-гидроксиацил дегидрогеназа, β-кеторедуктаза, *261515, КФ 1.1.1.35, 3q26.3—q28). Проявления н. см. «Адренолейкодистрофия» и «Н. гидроксиацил-КоА дегидрогеназы (длинноцепочечной)».

3-Гидроксиацил-КоА дегидрогеназы (длинноцепочечной) н. (LCHAD, ДКАД) — наследственная (р) болезнь с множеством проявлений (включая миопатии, предрасположенность к внезапной смерти младенца, преэклампсии, синдрому *Рея*).

Биохимия и генетика. · ДКАД (трифункциональный белок митохондрий, локус 2p23) катализирует в митохондриях β-окисление жирных кислот и характеризуется ферментативной активностью ДКАД (КФ 1.1.1.211), еноил-КоА гидратазы (КФ 4.2.1.17) и 3-кетоацил-КоА тиолазы. · Гетерокомплекс ДКАД состоит из 4 α- (*600890, 2p23, ген *MTPA*, не менее 5 дефектных аллелей гена *HADHA*) и 4 β-СЕ (*143450, не менее 6 дефектных аллелей гена *HADHB*).

Проявления заболевания многообразны: синдром внезапной смерти младенца, патология печени (вплоть до фульминантного некроза), кардиомиопатия, миопатия, эпизоды миоглобинурии и острой гипогликемии.

Сокращения. ДКАД — длинноцепочечная гидроксиацил-КоА дегидрогеназа (*от* LCHAD — Long Chain 3-Hydroxyl-CoA Dehydrogenase).

β-**Гидроксиизобутирил КоА деацетилаза** (*250620, КФ 3.1.2.4). При н. (р) развивается метилакрилацидурия. Клинически: дисморфия лицевого скелета; множественные аномалии позвонков, тетрада *Фалло*, агенезия мозолистого тела. Лабораторно: экскреция с мочой цистеина и цистамина, конъюгированных с метакриловой кислотой.

11β/18-**Гидроксилазы н.**, см. «Н. кортикостерон метил оксидазы».

1α-**Гидроксилазы кальцидиола н.**, см. «Рахит наследственный».

11β-**Гидроксилазы стероидов н.**, см. «Н. кортикостерон метил оксидазы», «Синдром адреногенитальный».

17α-Гидроксилазы н. P450C17, или стероидов 17α-монооксигеназа (*202110, КФ 1.14.99.9, 10q24.3, известно не менее 14 мутаций гена *CYP17* [относится к семейству генов *P450*], р) катализирует как 17α-гидроксилирование прегненолона и прогестерона, так и 17,20-лигирование 17α-гидроксипрегненолона и 17α-гидроксипрогестерона (поэтому продукт экспрессии гена *CYP17* известен и как 17α-гидроксилаза и как 17,20-лиаза). **Этиология, патогенез, клиническая картина.** · Адреногенитальный синдром. · Избыточное образование кортикостерона и дезоксикортикостерона — артериальная гипертензия и гипокалиемический алкалоз. · Альдостерон, тестостерон, эстрогены практически не образуются. · Избыточное содержание АКТГ (гиперплазия коры надпочечников) и ФСГ. · Первичная аменорея, отсутствие полового созревания вследствие дефицита эстрогенов. · У мальчиков слабо выражена вирилизация, мужской псевдогермафродитизм. · Половой фенотип у девочек нормальный, но не формируются вторичные половые признаки. **Лечение**: дексаметазон (снижение АД), эстрогены (феминизация). **См. также** «Синдром адреногенитальный», «Нарушения половой дифференцировки».

21-**Гидроксилазы н.**, см. «Синдром адреногенитальный», «Гиперплазия коры надпочечника врождённая», «Нарушения половой дифференцировки».

3-**Гидрокси-3-метилглутарил-КоА лиазы н.**, см. «Дефекты катаболизма лейцина».

3β-**Гидроксистероид дегидрогеназы н.**, см. «Синдром адреногенитальный».

11β-**Гидроксистероид дегидрогеназа** (*218030, 16q22, ген *HSD11B2*, р). Микросомные изоферменты катализируют взаимопревращение кортизола и кортизона. При н. развивается артериальная гипертензия, гиперкалиемия, ретинопатия.

17β-**Гидроксистероид дегидрогеназа** (КФ 1.1.1.62). При н. известны нарушения половой дифференцировки в виде мужского псевдогермафродитизма с гинекомастией (*264300, р) и семейной формы поликистозной болезни яичника. Классификация. КФ различает три 17β-г.д.: · КФ 1.1.1.62, 17β-г.д (эстрадиол 17β-дегидрогеназа, кетостероид редуктаза). Реакция: эстрадиол-17β + $NADP^+$ ↔ эстрон + NADPH · КФ 1.1.1.63, тестостерон 17β дегидрогеназа. Реакция: тестостерон + $НАД^+$ ↔ андрост-4-ен-3,17-дион + NADH · КФ 1.1.1.64, тестостерон 17β дегидрогеназа ($NADP^+$). Реакция: тестостерон + $NADP^+$ ↔ андрост-4-ен-3,17-дион + NADPH. Генетика и биохимия. Различают минимально три типа 17β-г.д. · Тип 1 (*109684, 17q11—q12, ген *EDH17B2*). · Тип 2 (*109685, 16q24.1—q24.2, ген *HSD17B2*). · Тип 3 (тестикулярная форма). · Мужской псевдогермафродитизм (264300) развивается при мутации гена, кодирующего тип 3 фермента. · Семейные формы поликистозной болезни яичника — результат мутации генов *HSD17B2* и *EDH17B2*.

18β-**Гидроксистероид дегидрогеназы н.**, см. «Н. кортикостерон метил оксидазы».

20α-**Гидроксистероид дегидрогеназы н.**, см. «3β-Дегидрогеназа» в статье «Синдром адреногенитальный».

4-**Гидроксифенилпируват гидроксилазы н.**, см. «Тирозинемия».

25-**Гидроксихолекальциферол** 1α-**гидроксилазы н.**, см. «Рахит наследственный».

Гипоксантин гуанин фосфорибозилтрансферазы н. Полная н. фермента (КФ 2.4.2.8) приводит к развитию синдрома *Леша—Найена*. При частичной н. развиваются острый подагрический артрит и нефролитиаз без неврологических проявлений. См. также «Гиперурикемия», «Синдром *Леша—Найена*».

Гистидиназа (*235800, КФ 4.3.1.3, ген *HAL*, 12q22—q23, р) катализирует превращение гистидина в урокановую кислоту, расщепляемую уроканазой. При н.г.: гистидинемия, отставание в умственном развитии. Синонимы: гистидин аммо-

ний-лиаза, гистидаза, гистидин α-дезаминаза. Примечание: гистидинемия — самый частый врождённый дефект метаболизма в Японии (1:8 400).

Гликоген синтетазы н., см. «Гликогенозы».

Глицерат дегидрогеназы н., см. «Оксалоз».

Глицерол киназы н. (*307030, КФ 2.7.1.30, Xp21.3—p21.2, ген *GK*, ♂). При н.ф.: задержка роста, отставание в умственном развитии, остеопороз, патологические переломы, гипоплазия коры надпочечников с адренокортикальной недостаточностью, миопатия, рвота, метаболический ацидоз, гиперглицеролемия, глицеролурия.

Глутамат декарбоксилаза (КФ 4.1.1.15, кофактор — пиридоксальфосфат, 2 локуса: 2q31 [ген GAD1, *266100], 10p11.23 [ген GAD2, 138275]) катализирует превращение глутаминовой кислоты в ГАМК. Мутации гена *GAD1* (р) ведут к развитию фатальных и рано манифестирующих судорожных припадков, развивающихся ещё у плода.

Глутаматформилтрансфераза (*229100, формиминотрансфераза, КФ 2.1.2.5). При н. фермента (р) развивается формиминоглутаматацидурия с отставанием в умственном и физическом развитии и мегалобластной анемией.

γ-Глутамилтрансфераза (*231950, γ-глутамилтранспептидаза, КФ 2.3.2.2, ген *GGT1*; другая форма — ген *GGT2* [137181, 22q11.12]) катализирует перенос глутамила глутатиона на разные аминокислоты и дипептидные акцепторы. При дефектах гена *GGT1* (р): глутатионурия, умственная отсталость.

γ-Глутамилцистеин синтетаза (*230450, КФ 6.3.2.2, глутамат-цистеин лигаза [каталитическая СЕ, ген *GLCLC*, локус 6p12; регуляторная СЕ, ген *GLCLR*, локус 1p21—p22], р). Клинически: гемолитическая анемия, позднего начала спиноцеребеллярная дегенерация, атаксия.

Глутарил-КоА дегидрогеназы н., см. «Глутарацидурия».

Глутатион пероксидаза (КФ 1.11.1.9) катализирует восстановление пероксидов, оказывая тем самым протективный эффект на клетки. 4 гена *GPX* кодируют 4 формы фермента: эритроцитов и печени (*138320, GPX1, 3q11—q12), гастроинтестинальная (*138319, GPX2, 14q24.1), плазмы (*138321, GPX3, хр. 5) и яичка (*138322, GPX4). При н. г.п.1 (р) развивается гемолитическая анемия.

Глутатион редуктаза (*138300, КФ 1.6.4.2, 8p21.1, ген *GSR*, р). При н. фермента — гемолитическая анемия.

Глутатион синтетаза (601002, КФ 6.3.2.3, 20q11.2, ген *GSS*). При н. фермента (231900, р): врождённый дефект метаболизма в виде массивной экскреции 5-оксипролина, повышенного содержания 5-оксипролина в крови и СМЖ; тяжёлый метаболический ацидоз, наклонность к гемолизу, неврологическая симптоматика. Возможны генерализованная форма и форма с поражением исключительно эритроцитов.

Глюкозамин-6-сульфатазы н., см. «Мукополисахаридозы».

Глюкозамин-6-сульфатсульфатазы н., см. «Мукополисахаридозы».

Глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы н. Фермент (Г-6-ФД, КФ 1.1.1.49, *305900, Xq28) необходим для поддержания внутриклеточного содержания восстановленных нуклеотидов. Наследуемая н. фермента имеет множество форм (более сотни аллельных вариантов), приводя к развитию анемий, включая анемии новорождённых, хронические несфероцитарные гемолитические анемии и др. См. также «Фавизм».

Глюкозо-6-фосфат изомеразы н. (*172400, КФ 5.3.1.9, 19q13.1, ген *GPI*, не менее 5 аллелей, ℜ, р) приводит к развитию хронической гемолитической несфероцитарной анемии. Клинически: гемолитические кризы, желтуха, пигментные камни желчевыводящих путей, спленомегалия, мышечная слабость, атаксия,

отставание в развитии. Синонимы: фосфоглюкозоизомераза, фосфогексозоизомераза, фосфогексозомутаза, оксоизомераза, гексозофосфатизомераза.

β-Глюкоцереброзидазы н. (*230800, β-глюкозидаза кислая, КФ 3.2.1.45, 1q21, ген *GBA*, около 50 дефектных аллелей, ρ). При дефектах гена *GBA* развивается болезнь *Гоше.*

β-Глюкуронидазы н. (КФ 3.2.1.31), см. «Мукополисахаридозы».

Глюкуронил трансферазы н., см. «Синдром *Криглера—Найара*».

Гомогентизат-1,2-диоксигеназа, см. «Алкаптонурия».

Гомоцистеин: метилтетрагидрофолат метилтрансферазы н., см. «Н. метионин синтетазы», «Ацидурия метилмалоновая».

Гуанидин трифосфат циклогидролаза 1 (КФ 3.5.4.16; ген *GCH1*, 14q22.1-q22.2). Реакция: ГТФ + $2H_2O$ = формат + 2-амино-4-гидрокси-6-(эритро-1,2,3-тригидроксипропил)дигидроптеридин трифосфат. При н. фермента развивается атипическая тяжёлая фенилкетонурия (гиперфенилаланинемия, #233910, 600225, 17 аллелей).

Дезоксинуклеотидилтрансфераза терминальная — ДНК-полимераза (КФ 2.7.7.7, 10q23-q24), обнаруживаемая в ядрах предшественников Т- и В-клеток. Фермент появляется в ядре после коммитирования стволовой кроветворной клетки в направлении лимфоидных клеток; по мере созревания клеток перемещается в цитоплазму и исчезает. Участвует в генерации разнообразия АТ, осуществляя нематричный синтез ДНК между рекомбинирующими генами Ig. Маркёр при диагностике лейкозов.

Дейодиназа (*274800, КФ 3.8.1.4). При н. фермента (ρ): гипотиреоидизм, зоб, умственная отсталость, малый рост, низкое содержание T_4; постоянная экскреция йода с мочой.

17,20-Десмолазы н., см. «Нарушения половой дифференцировки», «Тестостерон».

20,22-Десмолазы н., см. «Синдром адреногенитальный».

Дигидроксиацетонфосфат ацилтрансферазы н., развивается точечная хондродисплазия.

Дигидролипоамид дегидрогеназа (246900, КФ 1.8.1.4, 7q31—7q32, ген *DLD*). При н. (ρ) этого компонента пируватдегидрогеназного и 2-оксалоглутаратдегидрогеназного комплексов развивается метаболический молочнокислый ацидоз с увеличенным содержанием в крови лактата и пирувата, эпизодами гипогликемии).

Дигидропиримидиназа (222748, КФ 3.5.2.2). При н. фермента — метаболический ацидоз.

Дигидропиримидин дегидрогеназа. (*274270, КФ 1.3.1.2, 1p22, ген *DPD*). Н. $NADP^+$-фермента (ρ) приводит к развитию тяжёлого токсикоза после приёма антибластомного препарата фторурацила (стоматит, лейко- и тромбоцитопения, выпадение волос, диарея, потеря массы тела, мозжечковая атаксия и другая симптоматика со стороны ЦНС).

Дигидроптерин редуктаза (КФ 1.6.99.7; ген *QDPR* [*DHPR*], 4p15.31). Гидроксилирующая фенилаланин система печени состоит минимум из двух ферментов (фенилаланин 4-гидроксилаза и дигидроптерин редуктаза) и кофермента (тетрагидробиоптерин). Реакция: НАДФН + 6,7-дигидроптеридин = $НАДФ^+$ + 5,6,7,8-тетрагидроптеридин. При н. фермента развивается фенилкетонурия с прогрессирующими неврологическими расстройствами (фенилкетонурия II, *261630, 7 аллелей).

Дигидрофолатредуктаза (*126060, КФ 1.5.1.3, тетрагидрофолат дегидрогеназа, 5q11—5q22, ген *DHFR*, обратимо превращает дигидрофолат в тетрагидрофолат [метотрексат — ингибитор реакции]). При н. фермента (ℜ) развивается мегалобластная анемия.

2,4-**Диеноил-КоА редуктаза** (*222745, КФ 1.3.1.34, 8q21.3–8q21.3, ген *DECR*) — один из ферментов β-окисления жирных кислот. При н. фермента (р): респираторный ацидоз, гиперлизинемия.

Дипептидазы цитозольной н., см. «Н. карнозиназы».

2,3-**Дифосфоглицерат мутаза** (222800, КФ 5.4.2.4, 7q31–q34, ген *BPGM*). При н. фермента (р) развиваются гемолитическая анемия, желтуха, спленомегалия.

ДНК–лигазы н. (*126391, АТФ-зависимая лигаза 1, КФ 6.5.1.1, 19q13.2–q13.3, ген *LIG1*). Мутации гена *LIG1* — одна из причин развития синдрома *Блума*.

ДНК-топоизомераза, см. «Синдром *Луи-Бар*».

Дофамин-β-гидроксилаза (*223360, КФ 1.14.17.1, 9q34, ген *DBH*) превращает дофамин в норадреналин, секретируется из хромаффинных клеток и норадренергических терминалей вместе с норадреналином, определение активности фермента в крови предложено для оценки так называемой симпатической активности. При н. фермента (р): ортостатическая гипотензия, мышечная слабость, эпизоды гипогликемии, низкое содержание в крови, моче, СМЖ адреналина и норадреналина при высоком содержании в средах организма дофамина.

Енолаза (*172430, фосфопируват гидратаза, КФ 4.2.1.11, ген *ENO1*). При дефектах гена: сфероцитоз, компенсированная гемолитическая анемия.

α-L-**Идуронидазы н.**, см. «Мукополисахаридозы».

Изовалерил-КоА дегидрогеназы н., см. «Дефекты катаболизма лейцина».

Йодид пероксидаза (*274500, КФ 1.11.1.8, 2p25, ген *TPO*). При н. фермента (р) возникает один из дефектов гормоногенеза щитовидной железы (IIA) — врождённый зоб.

Карбамоилфосфат синтетаза, см. «Н. ферментов цикла мочевины».

Карбоангидраза (КА, КФ 4.2.1.1, кофактор — цинк). Известно 7 изоферментов: цитоплазматические растворимые КАI (114800, эритроцитарная), КАII (259730), КАIII (114750, мышечная) КАVII (114700); КАIV (114760) находится в связи с поверхностью клеток, † КАV — митохондриальная, † КАVI (114780) — секретируемая. · Ингибиторы КА нашли широкое применение при ряде заболеваний (например, при глаукоме). При н. КАII развивается синдром *Жибо–Венсела* (мраморная болезнь мозга): низкорослость, гепатоспленомегалия, остеосклероз, *черепной гиперостоз; ухудшение зрения в связи с давлением минерализованной* ткани на зрительный нерв, диафизарный склероз, кальцификация базальных ганглиев, анемия, экстрамедуллярный гемопоэз, нормальный или пониженный интеллект, эпизоды гипокалиемического пареза; начало заболевания примерно на 2-м году жизни (переломы костей). Лабораторно: почечный канальцевый ацидоз; дефекты остеокластов.

Карбоксипептидаза B (*212070, КФ 3.4.12.7, xp.13, ген *CPB2*) — сывороточный α-глобулин, инактивирующий компоненты комплемента C3a, C4a, C5a, брадикинин и каллидин. Дефект гена (р) — главная причина наследственного ангионевротического отёка. Синонимы: карбоксипептидаза $N(B_2)$, кининаза I; инактиватор анафилатоксина.

Карбоксиэстераза 1 (*114835, сериновая эстераза моноцитов типа 1, КФ 3.1.1.1, 16q13–q22, ген *CES1*). Н. (ℜ) зарегистрирована при ревматоидном артрите, некоторых лимфомах, хронических В-клеточных лейкозах.

Карнитин ацетилтрансфераза (*600184, КФ 2.3.1.7, 9q34.1, ген *CRAT*). При врождённой н. (р): ребёнок плохо сосёт, эпизоды атаксии, парез глазодвигательных нервов, расстройства сознания, дыхательная недостаточность. См. также «Дефекты окисления жирных кислот».

Карнитин-ацилкарнитин транслоказы н., см. «Дефекты окисления жирных кислот».

Карнитин-о-пальмитоилтрансферазы н., см. «Дефекты окисления жирных кислот».

Карнозиназы н. (гомокарнозиназа, аминоацил-гистидин дипептидаза, КФ 3.4.13.3, хр. 18). Известно два заболевания, вызванных наследуемой (оба — ρ) н.ф.: **гомокарнозиноз** (236130, спастическая параплегия, отставание в умственном развитии, увеличено содержание гомокарнозина) и **карнозинемия** (*212200, 18q21.3, ген *CNSN*; отставание в умственном развитии, миоклонические судороги, карнозинемия, карнозинурия). Примечания: · Кофактор фермента — цинк. · Гомокарнозин — специфичный для мозга дипептид ГАМК и гистидина. · Фермент, возможно, идентичен неспецифической цитозольной дипептидазе (КФ 3.4.13.18, пептидаза А, глицил-глицин дипептидаза, глицил-лейцин дипептидаза, N_2-β-аланиларгинин дипептидаза).

Каталазы н. (*115500, КФ 1.11.1.6, ген *CAT*). К. — гемсодержащая оксидоредуктаза, катализирующая разложение H_2O_2 с образованием кислорода и воды; определение активности к. в эритроцитах имеет диагностическое значение при анемиях. Точечные мутации гена приводят к развитию акаталазии (акаталаземия, болезнь *Такахары*): врождённое отсутствие или низкий уровень к. крови, часто повторяющиеся инфекции и изъязвления дёсен, полости рта, носоглотки вследствие невозможности или ослабления гидролиза H_2O_2. Примечания: · Болезнь впервые описал отоларинголог Такахара. · Распространённость акаталазии особенно велика в Японии (частота гетерозигот — 1,4%).

α-Кетоглутарат дегидрогеназа. α-Кетоглутаратдегидрогеназный комплекс состоит из 3 СЕ: α-кетоглутарат дегидрогеназа (E1k, 130410, оксиглутарат дегидрогеназа, КФ 1.2.4.2, 7p13–p11.2, ген *OGDH*), дигидролипоил сукцинилтрансфераза (E2k, 14q24.3, ген *DLST*, 126063), дигидролипоил дегидрогеназа (E3, 246900, хр. 7). Известна н. α-кетоглутарат дегидрогеназы (ρ), развиваются глутарацидурия (тип IIB), метаболический ацидоз, врождённый молочнокислый ацидоз. Часто смерть в раннем детстве. Примечание: активность ферментов комплекса уменьшена при болезни *Альцхаймера*.

α-Кетокислот с разветвлёнными цепями декарбоксилазы н. приводит к развитию болезни *кленового сиропа*.

Кинурениназа (*278600, КФ 3.7.1.3). При н. фермента (известна как витамин B_6-зависимая, так и независимая форма) развивается ксантуренацидурия (ρ): умственная отсталость.

Копропорфириноген оксидаза (*121300, КФ 1.3.3.3, 3q12, копропорфириногеназа, копроген оксидаза, ген *CPO*, 6 аллелей, ℜ) — шестой фермент в цепи синтеза гема. Мутации гена *CPO* ведут к развитию наследственной копропорфирии. У большинства носителей болезнь асимптоматична, многие ЛС провоцируют приступ. Клинически: боль в животе, запор, гепатоспленомегалия, желтуха, повышенная чувствительность кожи к инсоляции, психиатрическая и неврологическая симптоматика, гемолитическая анемия. Лабораторно: избыточное содержание копропорфирина III в моче и кале, увеличена активность синтетазы 5-аминолевулиновой кислоты (КФ 2.3.1.37); во время приступа в моче возрастает содержание порфобилиногена и 5-аминолевулиновой кислоты.

Кортикостерон метил оксидазы н. (*124080, цитохром P450 [подсемейство XIB, полипептид 2], КФ 1.14.15.4, 8q21, ген *CYP11B2*, 5 дефектных аллелей, ρ). Клинически: гипоальдостеронизм, артериальная гипертензия, гипонатриемия, гиперкалиемия, увеличенное отношение ренина к альдостерону, 18-гидроксикортикостерона к альдостерону. Синонимы: стероидов 11β-гидроксилаза, стероидов 11β/18-гидроксилаза, альдостерон синтетаза, 18-гидроксистероид дегидрогеназа. См. «Синдром адреногенитальный».

Ксантин оксидазы (КФ 1.1.3.22) **и ксантин дегидрогеназы** (КФ 1.1.1.204) **н.** приводит к развитию ксантинурии — наследственному нарушению обмена ксантина (278300). Клинически характерны гидронефроз, пиелонефрит и миопатия, а лабораторно — ксантинурия, низкие уровни мочевой кислоты в сыворотке и моче, отложения кристаллов в скелетных мышцах и ксантиновые камни в мочевых путях.

L-Ксилулозоредуктазы н. (*260800, ксилитол дегидрогеназа, КФ 1.1.1.10) ведёт к пентозурии (ежедневно экскретируется от 1 до 4 г L-ксилулозы). Это доброкачественное заболевание (ρ) распространено среди восточноевропейских евреев (1:2500 новорождённых).

Лактатдегидрогеназа (**ЛДГ**, КФ 1.1.1.27) участвует в каталитическом окислении лактата в пируват. Изоферменты ЛДГ ($ЛДГ_1$-$ЛДГ_5$) — тетрамеры, состоящие из H [от Heart (сердце), *150000, 11p15.4, ген *LDHA*] и M [от Muscle (мышца), *150100, 12p12.2–p12.1, ген *LDHB*] СЕ [отсюда *сердечный* тип спектра ЛДГ (преобладание в спектре изоферментов $ЛДГ_1$ и $ЛДГ_2$, характерен для кардиомиоцитов) и *мышечный* тип (преобладание в спектре изоферментов $ЛДГ_4$ и $ЛДГ_5$, в целом характерно для скелетной мышцы)]. Тестикулярная форма (С) в состав изоферментов не входит. Дефекты гена *LDHA* редки (особенно распространены у японцев, до 0,1%), приводят к миоглобинурии; дефекты гена *LDHB* клинического значения не имеют. При повреждении клеток ферменты циркулируют в крови и могут быть маркёрами ряда заболеваний [например, при инфаркте миокарда в сыворотке крови длительно (до 2 нед) наблюдают *сердечный* тип спектра, в особенности увеличение $ЛДГ_1$].

Лецитин-холестерин ацилтрансферазы н. Фермент (245900, LCAT, КФ 2.3.1.43, 16q22, ген *LCAT*, не менее 20 мутантных аллелей, ρ) этерифицирует холестерин в составе ЛПВП, способствует транспорту холестерина из тканей в печень и тем самым предупреждает накопление холестерина в тканях. При недостаточности LCAT (болезнь *рыбьего глаза* и болезнь *Норума*) образование эфиров холестерина в составе ЛПВП существенно снижено. Лечение. Предложено заменять дефектный аллель нормальным геном *LCAT*.

- Болезнь *рыбьего глаза* (дистрофия роговицы дислипопротеинемическая, #136120, ℜ). Диагностика: содержание ЛПОНП и ЛПНП повышено, содержание холестерина в норме.
- Болезнь *Норума* (245900, ρ). Клинически: нормохромная гемолитическая анемия, помутнение роговицы, протеинурия, хроническая почечная недостаточность. Лабораторно (плазма крови): низкое содержание апоЛП A-I и A-II, эфиров холестерина, лизолецитина; высокое содержание холестерина, триглицеридов, фосфолипидов.

См. также «Гиперхолестеринемия», «Дефекты аполипопротеинов».

Сокращения: LCAT — lecithin cholesterol acyl transferase, лецитин-холестерин ацилтрансфераза.

Лигноцероил-КоА лигаза, при н. развивается адренолейкодистрофия.

Лизин:а-кетоглутарат редуктазы н., см. «Гиперлизинемия».

Липаз н.

Липаза печени (КФ 3.1.1.3, липаза), ЛПЛаза (КФ 3.1.1.34) и лецитин-холестерин ацилтрансфераза (КФ 2.3.1.43) важны для регуляции содержания липидов плазмы. Липаза и ЛПЛаза функционируют на поверхности эндотелия кровеносных сосудов (как печени, так и внепечёночных сосудов). Н. этих ферментов всегда сопряжена с дислипопротеинемиями, н. ЛПЛазы — причина гиперлипопротеинемии типа IA.

Липопротеин липаза (246650, ген *LPL*, около 40 дефектных аллелей, 8p22, ρ) ответственна за устранение алиментарной гиперлипемии плазмы и молока путём гидролиза жиров.

- Синонимы: осветляющий фактор, липаза осветляющего фактора, диглицерид липаза, диацилглицерол липаза.
- Реакция: триацилглицерол + H_2O = диацилглицерол + анион жирной кислоты; также гидролизует триацилглицеролы хиломикронов и ЛПНП, диацилглицерол.
- Носительство дефектного гена оценено в общей популяции в 0,05%. При этом в плазме увеличено содержание триглицеридов и уменьшено содержание холестерина в ЛПВП. Носители (особенно женщины) предрасположены к развитию ИБС.
- Проявления: панкреатит, боли в животе, тошнота и рвота, спленомегалия, ксантомы и желтушность кожи, липемия роговицы, гиперлипидемия, гиперхиломикронемия, гиперхолестеринемия.

Липаза печени (*151670, триацилглицерол липаза [липаза, триглицерид липаза, трибутираза], 15q15—q22, ген *LIPC*, ℜ). Н. фермента характеризуется увеличением содержания триглицеридов в ЛП, ИБС, ксантомами.

Липаза панкреатическая (*246600, КФ 3.1.1.3, 10q26.1, ген *PNLIP*, ρ) гидролизует в кишечнике триглицериды. Ингибитор — соли жёлчных кислот, панкреатическая колипаза (*120105, 6pter—p21.1, ген *CLPS*) предупреждает этот эффект. Н. фермента клинически проявляется мальабсорбцией длинноцепочечных жирных кислот.

Лизосомная кислая липаза (*278000; кислая гидролаза эфиров холестерина, хр. 10, ген *LIPA*, ρ). Мутации гена *LAL* приводят к развитию болезни *Вольмана* (болезнь накопления эфиров холестерина) или более позднему и мягкому её варианту. Клинически: рвота, диарея, стеаторея, вздутый живот, гепатоспленомегалия, фиброз печени, варикозное расширение вен пищевода, отставание в росте, развитии, мальабсорбция. Лабораторно: *пенистые* клетки и ксантоматоз внутренних органов, гиперхолестеринемия, возможна гиперлипидемия.

Малонил-КоА декарбоксилаза (*248360, КФ 4.1.1.9). При н. фермента (ρ): умеренная умственная отсталость, метаболический ацидоз, гипогликемия, рвота, судорожные припадки, экскреция с мочой органических аминокислот.

Мевалонат киназы н., см. «Ацидурия метилмалоновая».

Метгемоглобин редуктаза (КФ 1.6.2.2). Дефекты фермента приводят к развитию врождённой метгемоглобинемии. Метгемоглобинемия наблюдается при дефектах цитохрома b5 (*250790, 18q23, ген *CYB5*, ρ), NADH-зависимой (*250800, 22q13.31—qter, ρ) цитохром b5 редуктазы, NADPH-зависимой (250700, ρ) м.р., а также при аномальных Hb (HBA1, 141800, 16pter—p13.3; HBB, 141900, 11p15.5). При всех формах в эритроцитах возникают тельца *Хайнца*. Клинически: цианоз, различная выраженность отставания в умственном развитии. Введение метиленового синего (100—300 мг *per os* в день) или аскорбиновой кислоты (500 мг/сут) дает лишь косметический эффект.

3-**Метилглютаконил-КоА гидратазы н.**, см. «Дефекты катаболизма лейцина».

Метилентетрагидрофолат [N(5,10)-] редуктазы н. (*236250, КФ 1.5.1.20, ген *MTHFR*). Умеренная умственная отсталость, психическая патология, высокий риск развития ИБС и другой сердечно-сосудистой патологии, мышечная слабость, а также значительный риск развития дефектов нервной трубки у потомства. Лабораторно: гомоцистинурия, нормальное содержание метионина в крови. См. также «Гомоцистинурия».

3-**Метилкротонил-КоА-карбоксилазы н.**, см. «Дефекты катаболизма лейцина».

Метилмалонил-КоА мутазы н., см. «Ацидурия метилмалоновая».

3-**Метил-2-оксобутаноат дегидрогеназы н.** приводит к развитию болезни *кленового сиропа*.

Метионин аденозилтрансферазы н. (*250850, КФ 2.5.1.6, 10q22, ген *MAT1A*). При мутациях гена развивается гиперметионинемия (р, сильнее выражена у девочек) с экскрецией диметилсульфидов, у новорождённых возможен респираторный дистресс. Гиперметионинемия наблюдается также при наследственных цистинурии и тирозинемии.

Метионин синтетазы н. (*156570, КФ 2.1.1.13, гомоцистеин: метилтетрагидрофолат метилтрансфераза, 1q43, ген *MTR*, ℜ, фермент катализирует образование метионина из гомоцистеина [в качестве кофактора необходим метилкобаламин или витамин B_{12}]. При н. фермента развивается мегалобластная анемия, сочетающаяся при наследуемой форме с отставанием в умственном развитии. См. также «Ацидурия метилмалоновая».

Миелопероксидаза (*254600, КФ 1.11.1.7, 17q21.3–q21, ген *MPO*, р) составляет 2–4% массы полиморфноядерного лейкоцита, катализирует образование хлорноватистой кислоты и других токсических агентов, значительно усиливающих бактерицидную активность нейтрофилов. Мутации фермента (частота — около 1:2500 в общей популяции) — причина снижения или отсутствия сопротивляемости организма к бактериальной и грибковой (особенно *Candida*) инфекциям.

Монооксигеназа микросомная флавиновая, тип 3, см. «Триметиламинурия».

НАДН-убихинон оксидоредуктазы н. (митохондриальный геном, КФ 1.6.5.3). Ферментный комплекс содержит 7 комплексов митохондриальной ДНК: MTND1, MTND2, MTND3, MTND4, MTND4L, MTND5, MTND6; 516000–516007). · ген *MTND1*: невропатия зрительного нерва *Лебера* (535000), болезнь *Альцхаймера* (104300), болезнь *Паркинсона* (168600) · ген *MTND2*: атрофия зрительного нерва *Лебера* · ген MTND4: атрофия зрительного нерва *Лебера*, синдром MELAS, билатеральная катаракта · гены *MTND5* и *MTND6*: атрофия зрительного нерва *Лебера*.

Нейраминидаза (*256540, 20q13.1, ген *PPGB*). При н.н. (р) почти всегда регистрируют сочетанную н. β-галактозидазы. Клинически: карликовость, характерное лицо, дефекты глаза (телеангиэктазии конъюнктивы, помутнение роговицы, вишнёвое пятно макулы), глухота, умственная отсталость, судорожные припадки, множественный дизостоз, гемангиоматоз, дефекты митрального и аортального клапанов.

3-**Оксиацил-КоА тиолаза пероксисом н.**, см. «Синдром цереброгепаторенальный».

Оксида азота синтетаза — фермент, катализирующий реакцию *L*-аргинина с O_2 и НАДФН с образованием NO·, L-цитруллина, $НАДФ^+$ и H_2O; различают три изоформы NO-синтетазы, имеющие общие каталитические свойства, но отличающиеся по хромосомной локализации генов, экспрессией в различных клеточных типах и молекулярной регуляцией активности. Нейрональная и эндотелиальная изоформы фермента присутствуют постоянно и их активность зависит от кальмодулина. Индуцибельная форма регулируется на уровне транскрипции многочисленными факторами, образующимися при иммунном ответе или воспалительной реакции.

Оксида азота синтетаза эндотелиальная (*163729, КФ 1.14.13.39, 7q36, ген *NOS3*) катализирует реакцию: L-аргинин + $2O_2$ + 1,5 НАДФН — NO (оксид азота), l-цитруллин + 1,5 $НАДФ^+$ + $2H_2O$. **Окись** (оксид) **азота** — газообразный медиатор межклеточных взаимодействий (костная ткань, мозг, эндотелий, β-клетки островков поджелудочной железы, периферические нервы), образующийся при помощи 4 разных форм (эндотелиальная, макрофагов, хрящевая, нейральная) с.о.а. — бесцветный свободнорадикальный газ; реагирует с O_2 (при этом образуются NO_2·, N_2O_3, N_2O_4), в итоге превращаясь в нитриты (NO_2^-) и нитраты (NO_3^-); естественный вазодилататор (эндотелием освобождаемый фактор вазо-

дилатации), образующийся из L-аргинина в клетках эндотелия сосудов, макрофагах, нейтрофильных лейкоцитах, тромбоцитах. NO имеет многочисленные иные функции (в частности, вызывает эрекцию у мужчин, блокирует рост аксонов нервных клеток). Н. NO-с. вызывает повышение АД, образование атеросклеротических бляшек, избыток NO токсичен для нейронов, может привести к развитию коллапса.

δ(4)-3-**Оксостероид** 5β-**редуктаза** (235555, КФ 1.3.99.6). При н.: желтуха, внутрипечёночный холестаз, печёночно-клеточная недостаточность.

Орнитин аминотрансфераза, **карбамоилтрансфераза**, **транслоказа**, см. «Н. ферментов цикла мочевины».

Оротидин-5-**пирофосфорилаза** (*258900, КФ 2.4.2.10, 3q13) и **оротидин**-5-**фосфат декарбоксилаза** (258920, КФ 4.1.1.23), см. «Оротацидурия».

Параоксаназы н. (*168820, арилэстераза, КФ 3.1.1.2, ген *ESA*, ℜ): предрасположенность к отравлению фосфорорганическими соединениями.

Пероксидаза эозинофилов (131399, п. [миелопероксидаза], КФ 1.11.1.7, ген *EPX*). При н. фермента (#261500, ρ): гиперсегментация эозинофильных лейкоцитов.

Пиримидин нуклеотидаза (*266120, КФ 3.1.3.5, уридин 5'-монофосфат фосфогидролаза, 2 изофермента, ген *P5N*, ρ). При мутации гена *P5N*: гемолитическая анемия, внутрисосудистый гемолиз, гемоглобинурия.

Пирофосфорилазы н., см. «Аденин фосфорибозилтрансферазы н.».

δ-1-**Пирролин**-5-**карбоксилат дегидрогеназы н.**, см. «Гиперпролинемия».

Пируват киназа (*266200, КФ 2.7.1.40, фосфоенолпируват киназа, 1q21—q22, ген *PK*, множество аллелей, ρ). Принято выделять 3 формы (эмбриональная, эритроцитарная и печёночная). При н.: гемолитическая анемия, нормоцитарная нормохромная анемия, тромбоцитоз, желтуха, спленомегалия, холелитиаз, холецистит, возможен тромбоз в бассейне сонной артерии.

Пируват дегидрогеназа. Пируватдегидрогеназный комплекс образуют 3 фермента: пируват декарбоксилаза (Е1; 208800, *312170, КФ 4.1.1.1, Xp22.1—p22.2), дигидролипоил трансацетилаза (Е2; 245348, КФ 2.3.1.12), дигидролипоил д. (Е3, 246900; КФ 1.6.4.3). При н. пируват декарбоксилазы (α-СЕ п.д., множество дефектных аллелей, ρ): эпизоды мозжечковой атаксии, хореоатетоз, молочнокислый ацидоз; непереносимость углеводов.

Пируват карбоксилаза, см. «Синдром *Лея*», «Н. ферментов дыхательной цепи».

6-Пирувоил тетрагидроптерин синтетаза (КФ 4.6.1.10; синонимы: 6-пирувоил тетрагидробиоптерин синтетаза, PTPS). Реакция: 6-(L-эритро-1,2-дигидроксипролил 3-трифосфат)-7,8-дигидроптеридин = 6-(1,2-диоксипролил)-5,6,7,8-тетрагидроптерин + трифосфат. Кофактор: магний. При н. фермента развивается фенилкетонурия III (гиперфенилаланинемия, *261640, 9 аллелей).

Порфобилиноген синтетаза, см. «Н. δ-аминолевулинат дегидратазы».

Прогестерон редуктазы н., см. «Синдром адреногенитальный».

Проколлаген-лизин 5-диоксигеназа (*153454, проколлаген-лизин, 2-оксиглутарат 5-диоксигеназа; КФ 1.14.11.4, 1p36.3—1p36.2, ген *PLOD*, кофакторы: железо, аскорбиновая кислота). При н. фермента (ρ) развивается синдром *Элерса—Данло—Русакова*.

Проколлаген N-**эндопептидаза** (проколлаген N-протеиназа, КФ 3.4.24.14). При н. (ρ) развивается тип VII синдрома *Элерса—Данло—Русакова*.

Пролидаза (*170100, КФ 3.4.13.9, 19p13.2—q13.2, ген *PEPD*). Фермент гидролизует связь между дипролилом и другими дипептидами. Клиническая картина н. (ρ) крайне пёстрая. Характерны дерматиты, кожные язвы ног, частые инфекции (нарушения функции компонента комплемента C1q), спленомегалия, разная степень отставания в умственном развитии; сходство с проявлениями СКВ.

Лабораторно: с мочой экскретируются дипептиды, особенно глицилпролин. Синонимы: X-PRO дипептидаза, пролин дипептидаза, имидопептидаза, пептидаза D, γ-пептидаза.

Пролин дегидрогеназы н., см. «Гиперпролинемия».

Пропионил-КоА карбоксилаза (210210, КФ 6.4.1.3). При н. фермента (р) развивается β-метилкротонилглицинурия. Клинически: слабость, себорейный дерматит, алопеция, кетоацидоз.

Протопорфириноген оксидаза (*600923, КФ 1.3.3.4), см. «Порфирия».

Пурин-нуклеозид фосфорилаза (243080, инозин фосфорилаза, КФ 2.4.2.1, 14q13.1, ген *NP*, 7 дефектных аллелей) катализирует реакцию: пуриновый нуклеозид + фосфат = пурин + α-D-рибозо-1-фосфат. Н. фермента ведёт к развитию Т-клеточного иммунодефицита с выраженными неврологическими расстройствами (*164050, р). Проявления: Т-клеточный иммунодефицит, спастическая диплегия, спастический тетрапарез, поведенческие расстройства, пирамидная симптоматика, гиперрефлексия, высокий риск развития В-иммунобластной злокачественной лимфомы. Лабораторно: гипоурикемия, гипоурикозурия, экскреция пуринов (особенно инозина и гуанозина), лимфопения. Примечание: н. следующего фермента в цепи превращений — аденозин дезаминазы — причина тяжёлого комбинированного иммунодефицита. Синонимы: нуклеозид фосфорилаза, инозин фосфорилаза.

5α-**Редуктазы н.**, см. «Нарушения половой дифференцировки», «Гиперплазия предстательной железы доброкачественная».

Саркозин дегидрогеназа (*268900, КФ 1.5.99.1, 9q33–q34, ген *SARD*) катализирует превращение саркозина (N-метилглицин). При н. фермента (р) развивается саркозинемия.

Сахаропин дегидрогеназы н., см. «Гиперлизинемия».

Сиалидазы н. (*256550, КФ 3.2.1.18, α-[2-6]нейраминидаза, нейраминидаза 1, 6p21.3, ген *NEU*). При н. (р) развивается лизосомная болезнь накопления с фенотипами сиалидоза, синдрома *Моркио* (мукополисахаридоз), муколипидоза I.

Стероидов 11β/18-**гидроксилазы н.**, см. «Н. кортикостерон метил оксидазы».

Сукцинатдегидрогеназы н., см. «Н. аконитазы».

Сукцинат-полуальдегид дегидрогеназа (*271980, КФ 1.2.1.16). Наследуемая (р) н. фермента приводит к умеренному отставанию в умственном развитии, выраженной атаксии, экскреции ГАМК и глицина.

Сульфамидазы н. (N-сульфоглюкозамин сульфогидролаза, сульфоглюкозамин сульфамидаза, гепаран N-сульфатаза); см. «Мукополисахаридозы».

Сульфит оксидазы н. (*272300, КФ 1.8.3.1). Сульфоцистеинурия — наследственное нарушение обмена серосодержащих веществ при недостаточности с.о. (р). Встречается самостоятельно и в составе комплексного дефицита ферментов при нарушении синтеза специфического (содержащего молибден) кофактора. Клинически: остро развивающаяся детская гемиплегия, умственная отсталость, прогрессирующее повреждение головного мозга, миоклонус, атаксия, хореиформные движения, судороги, подвывих хрусталиков. Лабораторно: повышение в моче сульфитов и сульфоцистеина, тиосульфата, снижение экскреции неорганических фосфатов. Лечение: отмечен положительный эффект при применении диеты с низким содержанием серосодержащих аминокислот (цистин, гомоцистин, метионин). Течение и прогноз: чаще неблагоприятные, обычно смерть на первом году жизни, описаны более доброкачественные формы.

Сульфоидуронат сульфатазы н., см. «Мукополисахаридозы».

Супероксиддисмутаза (СОД, КФ 1.15.1.1). Известны 3 СОД (тип 1: растворимая, индофенолоксидаза, 147450, 21q22.1, ген *SOD1*; митохондриальная, *147460,

ген *SOD2*; внеклеточная; *185490, ген *SOD3*). Н. СОД1 (ℜ) — одна из причин развития семейной формы бокового амиотрофического склероза.

Сфингомиелин фосфодиэстеразы н., см. «Болезнь *Ниманна—Пика*».

Тирозиназа (КФ 1.14.18.1; ген *TYR*, 11q14-q21; синонимы: монофенол монооксигеназа [основное название фермента], монофенол оксидаза, фенолаза, крезолаза). Реакция: L-тирозин + L-ДОФА + O_2 = L-ДОФА + ДОФАхинон + H_2O. Кофактор: медь. Заболевание при н.: альбинизм.

Тирозин аминотрансферазы н., см. «Тирозинемия».

Тирозин гидроксилаза (191290, КФ 1.14.13.41, также КФ 1.14.16.2), одна из причин дистоний.

Тироксин дейодиназа (*147892, КФ 3.8.1.4, гены *TXDI1, TXDI2, TXDI3* трёх форм фермента, ℜ) в печени и почках катализирует превращение тироксина в трийодтиронин. Известны мутации гена *TXDI1*, кодирующего изофермент 1, что приводит к эутиреоидной гипертироксинемии при нормальном содержании трийодтиронина. Синонимы: йодтиронин 5'-монодейодиназа, тироксин 5-дейодиназа, дийодтиронин 5'-дейодиназа, наружного кольца йодтиронина монодейодиназа.

Трансглутаминаза 1 (*190195, фибринолигаза, КФ 2.3.2.13, 14q11.2—14q11.2, ген *TGM1*). При мутациях (ρ): ихтиоз ламеллярный (242300), эритродермия ихтиозиформная врождённая (242100).

Трегалаза (*275360, КФ 3.2.1.28) расщепляет трегалозу (содержится в грибах). При мутациях фермента непереносимость сахара, рвота, диарея.

Триметиламин оксигеназа (*136131, флавинсодержащая монооксигеназа 2, КФ 1.5.99.7; 1q, ген *FMO2*). При н. (ρ) рыбный запах тела, повторяющиеся респираторные инфекции, гепатоспленомегалия, анемия, нейтропения, депрессия.

Триозофосфат изомераза (триозофосфат мутаза, фосфотриозоизомераза, *190450, КФ 5.3.1.1, 12p13, ген *TPI1*, не менее 7 дефектных аллелей). При н. фермента (ℜ): гемолитическая анемия, дегенеративного характера неврологические расстройства, отставание в развитии, кардиомиопатия, желтуха, спленомегалия, холелитиаз, подверженность инфекциям. Лабораторно: *in vitro* аутогемолиз, не корректируемый добавлением глюкозы.

Трипсин 1 (*276000, КФ 3.4.21.4, 7q32, ген *PRSS1*) — сериновая протеаза 1. При н. фермента (полезна замещающая терапия панкреатином *per os*): наследуемый панкреатит.

Тромбоксан А синтетазы н. (*274180, КФ 5.3.99.5 , 7q34, ген *TBXAS1*). При н. геморрагический диатез (ρ) с многообразными проявлениями, включая желудочно-кишечные кровотечения и гематурию. Лабораторно: нормальное содержание тромбоцитов.

Урат оксидазы н. (*191540; уриказа, КФ 1.7.3.3, 1p22, ген *UOX*, ℜ). Развивается гиперурикемия и подагра, включая неврологическую симптоматику типа наблюдаемой при синдроме *Леша—Найена*.

Gm(3)-**Уридилдифосфат-N-ацетил-галактозаминил трансферазы н.**, см. «Ганглиозидозы».

Уридилдифосфат-глюкуронозилтрансфераза (УГТ, КФ 2.4.1.17, *191740: 1q21—q23 [семейство *UGT1*, минимально 4 формы]; 4q13 [семейство *UGT2*, минимально 15 форм]) катализирует в микросомах реакцию: уридилдифосфат-глюкуронат + акцептор = уридилдифосфат + акцептор β-D-глюкуронозид. В качестве акцепторов выступают многие соединения (в том числе фенолы, спирты, амины, билирубин, токсические соединения, эстрогены, жирные кислоты, андростерон). Так, *UGT2B7* специфична для 3,4-катехоловых эстрогенов и эстриола (также *UGT2B8*). Мутации генов УГТ — причина развития синдромов *Криглера—Найара,*

Жильбера. Примечания • Активности ферментов с кодами КФ 2.4.1.42, .59, .61, .76, .77, .84, .107, .108 отнесены к УГТ. • Для всех форм УГТ применён временный код (КФ 2.4.1.17).

Уридилдифосфат галактозо-4-эпимераза, см. «Галактоземия».

Уроканаза (276880, КФ 4.2.1.49). При н. фермента (р): тяжёлая умственная отсталость, эпизоды агрессивного поведения, низкорослость, светлые волосы, голубые глаза.

Фенилаланин 4-монооксигеназа (КФ 1.14.16.1; синонимы: фенилаланин 4-гидроксилаза, фенилаланиназа; ген *PAH* [*PKU1*], 12q24.1). Реакция: L-фенилаланин + тетрагидробиоптерин + O_2 = L-тирозин + дигидробиоптерин + H_2O; кофактор: железо. При н. фермента развивается фенилкетонурия (*261600, не менее 65 аллелей).

Феррохелатазы н. Фермент (*177000, КФ 4.99.1.1, 18q21.3, ген *FECH*, около десятка дефектных аллелей, ℜ, р) катализирует реакцию: протопорфирин + Fe^{2+} = протогем + $2H^+$. Н.ф. ведёт к развитию эритропоэтической протопорфирии.

Фитаноил-КоА гидроксилаза (*602026, КФ 6.2.1.24), при н. развивается болезнь *Рефсума.*

Флавопротеин-убихинон оксидоредуктазы н., см. «Глутарацидурия».

Фосфатаза 1. При н. (регуляторная СЕ [*601792, 19q13.3, ген *GYS1*, 138570) существует предрасположенность к развитию ИЗСД.

Фосфатаза кислая (171650, 171660, 11p12—p11, гены *ACP*). При н. лизосомной кислой фосфатазы (#200950, р): рвота, геморрагический диатез.

Фосфатаза щелочная, см. «Гипофосфатазия».

3-**Фосфоглицерат дегидрогеназа** (*601815, КФ 1.1.1.95, ген *PGD*) — первый фермент в цепи синтеза серина. При н. фермента (р): врождённая катаракта, микроцефалия, отставание психомоторное и в росте, гипогонадизм, судорожные припадки, в СМЖ уменьшено содержание глицина и серина.

Фосфоглицерат киназы н. (*311800, КФ 2.7.2.3, ♀ [Xq13, ген *PGKA*, не менее 8 аллелей]; также ♂ [хр. 19, ген *PGKB*]). Клинически: отставание в умственном развитии, гемолитическая анемия, мышечная слабость, эпизоды миоглобинурии.

Фосфоглицерат мутаза (*261670, КФ 5.4.2.1, 7p13—7p12, ген *PGAM2*). При дефекте М-СЕ фермента (р) развивается врождённая миопатия (мышечные усталость и боли при нагрузке, возможно развитие почечной недостаточности, миоглобинурия, увеличена активность КФК сыворотки).

6-**Фосфоглюконолактоназа** (*172150, КФ 3.1.1.31). Н. фермента может рассматриваться как клинический вариант н. глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, основное проявление — гемолитическая анемия.

Фосфоманномутаза (*601785 и 601786, КФ 5.4.2.8, 2 формы, 16p и 22q13, гены *PMM1* и *PMM2*). При дефектах фермента (р) — тяжёлая патология новорождённости (смертность до 20% в течение года): энцефалопатия, выраженное отставание психомоторного развития, множественная неврологическая симптоматика, повторяющиеся инфекции, печёночно-клеточная недостаточность, кардиомиопатия, гипогонадизм.

Фосфоенолпируват карбоксикиназа 1 (*261680, КФ 4.1.1.32, 20q13.2, ген *PEPCK1*). При н. (р): гипогликемия; ожирение печени и почек с развитием их недостаточности.

Фосфолипаза A_2 (*172411, КФ 3.1.1.4). При носительстве некоторых аллелей предрасположенность к развитию колоректальной карциномы, артритов.

Фосфорибозил пирофосфат синтетазы 1 н. (*311850, КФ 2.7.6.1, Xq22—q24, ген *PRPS1*, ♀): отставание в умственном развитии, судорожные припадки, мегалобластный эритропоэз, гипоурикемия, оротурия.

Фосфорибозил пирофосфат синтетаза 2 (*311860, КФ 2.7.6.1, Xp22.3—p22.2, ген *PRPS2*). При н. (♂): глухота, атаксия, умственная отсталость, полиневропатия, кардиомиопатия, мочекислый нефролитиаз, почечная недостаточность, артриты, СД, характерный внешний вид (выступающий лоб, эпикантус, широкий рот, глазной гипертелоризм), внутримозговые петрификаты.

Фосфофруктокиназа (*171860, КФ 2.7.1.11, 21q22.3, ген *PFKL*). При н: гемолитическая анемия, гликогеноз VII.

Фруктозо-1,6-дифосфатаза 1 (*229700, КФ 3.1.3.11, 9q22.2—q22.3, ген *FBP1*) в ходе глюконеогенеза катализирует превращение фруктозо-1,6-дифосфата в d-фруктозо-6-фосфат и неорганический фосфат; н. фермента (ρ) приводит к гипогликемии, молочнокислому ацидозу, кетозу, гепатомегалии, желтухе, судорожным припадкам, коме.

Фруктокиназа (*229800, КФ 2.7.1.3, 2p23.3—p23.2, ген *KHK*). При н. (ρ): доброкачественного течения фруктозурия.

α-L-**Фукозидаза**, см. «Фукозидоз».

Фумараза (*136850, фумарат гидратаза, КФ 4.2.1.2, 1q42.1, ген *FH*). Мутация гена (ρ) этого фермента цикла *Кребса* ведёт к тяжёлой энцефалопатии в сочетании с экскрецией молочной, пировиноградной и фумаровой кислот.

Фумарилацетоацетаза, см. «Тирозинемия».

Холестерин десмолазы н. приводит к тяжёлой потере соли. Выраженный дефицит минерало- и глюкокортикоидов, а также андрогенов приводит к смерти в раннем детском возрасте, несмотря на заместительную терапию стероидными гормонами.

Холинэстеразы н. (*177400, КФ 3.1.1.8, псевдохолинэстераза, 3q26.1—q26.2, ген *CHE1*, множество аллелей) — наследственный дефект (ρ) в виде гиперчувствительности (развивается апноэ, особенно к суксаметонию [чувствительность к суксаметонию, постанестетическое апноэ, остановка дыхания при введении миорелаксантов, лекарственное апноэ] к препаратам, обычно гидролизуемым сывороточной х. Синонимы: ацилхолинацилгидролаза, бутирилхолинэстераза, неспецифическая х., бензоилхолинэстераза, х.II. Апноэ развивается у гомозигот, носительство дефектного гена (гетерозиготы) в мировой популяции низко, кроме европейцев (до 3%).

Хондроитинсульфатаза, см. «Мукополисахаридозы».

Цереброзид сульфатаза (арилсульфатаза А), см. «Лейкодистрофия метахроматическая».

Циклооксигеназа 1 (*176805, простагландин-эндопероксид синтетаза, КФ 1.14.99.1, 9q32—q33.3, ген *COX1*). При н. фермента (♀) развивается геморрагический диатез.

γ-**Цистатионаза** (*219500, цистатион γ-лиаза, КФ 4.4.1.1, хр. 16). При дефектах фермента (ρ): цистационурия умственная отсталость, судорожные припадки, тромбоцитопения, уролитиаз.

Цистатион β-синтетазы н., см. «Гомоцистинурия».

Эпоксид гидролаза микросомная, см. «Синдром гидантоиновый плода».

Этаноламин киназа (*227150, КФ 2.7.1.82). При н. фермента развивается этаноламиноз (ρ). Клинически: кардиомегалия, энцефалопатия, смерть в раннем детстве.

Недостаточность ферментов дыхательной цепи. Дыхательная цепь (фосфорилирующая система), переносящая электроны от восстановленных пиридиновых и флавиновых нуклеотидов к кислороду, встроена во внутреннюю мембрану митохондрий. Выделено 5 комплексов фосфорилирующей системы: · I (NADH-Ko Q редуктаза, или NADH дегидрогеназа, 161015) · II (сукцинат-Ko Q редуктаза

· III (Ko Q H_2-цитохром с редуктаза · IV (цитохром с оксидаза, 220111) · V (АТФ синтетаза, 516060). Каждый комплекс состоит из многих полипептидов, кодируемых ядерным или митохондриальным геномом. Клиническое значение имеют дефекты некоторых полипептидов.

Комплекс 1 дыхательной цепи состоит из 25 полипептидов (7 кодируются митохондриальной ДНК). Н. NADH дегидрогеназы (*252010, 11q13, несколько дефектных аллелей комплекса, ρ). Клинически: кардиомиопатия, миопатия, непереносимость алкоголя, гипогликемия, респираторный дистресс-синдром новорождённых. Лабораторно: возрастание содержания лактата и пирувата в крови при физической нагрузке, кольцевидная структура митохондрий миокарда и скелетных мышц.

Комплекс 2 состоит из 4 или 5 полипептидов. При дефектах полипептидов зарегистрированы прогрессирующая энцефаломиопатия, деменция, миоклонические судороги.

Комплекс 3 (митохондриальное кодирование) содержит цитохром b (КФ 1.10.2.2, ген *MTCYB*), дефекты гена которого приводят к развитию атрофии зрительного нерва.

Комплекс 4 имеет 13 СЕ (3 из них кодированы митохондриальной ДНК). При недостаточности цитохром с оксидазы (*123997, хр. 14, ген *COX7A3*, ℜ) зарегистрировано 3 клинических фенотипа: мышечная форма (миопатия, мышечная слабость), синдром *Лея* (нейродегенеративные изменения ствола мозга и мозжечка), атрофия зрительного нерва *леберовского* типа.

Комплекс 5 содержит не менее 16 компонентов. 2 полипептида кодируются геномом митохондрий, в том числе АТФ синтетаза (СЕ 6, *516060, нуклеотиды 8527–9207, ген *MTATP6*). При дефектах гена развивается синдром NARP (см. *Синдром Лея*).

Недостаточность ферментов цикла мочевины приводит к гипераммониемии и отравлению аммиаком. К ферментам ц.м. отнесены карбамоилфосфат синтетаза, орнитин карбамоил трансфераза, аргининосукцинат синтетаза, аргининосукцинат лиаза, аргиназа. Клинически сюда же относятся некоторые дефекты обмена орнитина. Суммарная частота всех энзимопатий цикла мочевины — 1 на 40 000 новорождённых.

Аргиназа (*207800, КФ 3.5.3.1, 6q23, ген *ARG1*, известно не менее 24 мутаций, ρ). Изоформа А-I (ген *ARG1*) этого фермента цикла мочевины составляет 98% активности аргиназы печени, именно А-I отсутствует при н. аргиназы. Проявления: спастическая пара-, тетраплегия, судорожные припадки, атаксия, тяжёлое поражение функций ЦНС, отставание в развитии, микроцефалия, рвота, аргининемия.

Аргининосукцинат лиаза (*207900, КФ 4.3.2.1, 7cen–q11.2, ген *ASL*, ρ) катализирует расщепление N-(*l*-аргинино)сукцината до *l*-аргинина и фумарата; при наследуемом нарушении (аргининосукцинатная ацидурия) повышена экскреция аргининянтарной кислоты, наблюдаются эпилепсия, атаксия, задержка умственного развития, поражения печени.

Аргининосукцинат синтетаза. Н. а.с. (цитруллинемия, *215700, КФ 6.3.4.5, 9q32–q34, ген *ASS*, ρ, сложные гетерозиготы) характеризуется высоким содержанием цитруллина в крови, СМЖ, моче, отравлением аммиаком. Тяжёлая форма заболевания (ρ, тип I, в половине случаев смерть наступает в периоде новорождённости) манифестирует от рождения. Реже встречается позднего начала цитруллинемия (тип II, этиология не очень понятна, активность фермента уменьшена в печени, но не в других органах). Проявления: рвота, диарея, тяжёлая реакция на белки *per os*, значительное отставание умственного и физического

развития, выраженная симптоматика со стороны ЦНС, включая расстройства поведения. Лабораторно: цитруллинурия, цитруллинемия, гипераммониемия. · Аминокислота *цитруллин* названа по имени водяного арбуза *Citrullus vulgaris*, содержащего много цитруллина.

Карбамоилфосфат синтетаза I (КФ 6.3.4.16, 237300, 2q35, ген *CPS1*,: ρ) — фермент цикла мочевины, превращающий 2АТФ, NH_3, CO_2 и H_2O в 2АДФ и карбамоилфосфат, активируется *N*-ацетилглутаматом, н. этого фермента приводит к гипераммониемии. Проявления развёртываются при рождении (летальная форма) или позже (более мягкое течение): гипотрофия, рвота, боли в животе, мышечная слабость, угнетение функций ЦНС (в том числе атаксия, судорожные припадки, гипераммониемическая кома), отставание в развитии, возможен респираторный дистресс-синдром. Лабораторно: гипераммониемия, низкое содержание в плазме крови цитруллина, аргинина, азота мочевины; в моче — оротовой кислоты. Примечание. Карбамоилфосфат синтетаза II (114010, КФ 6.3.5.5, 2p21, ген *CAD*) — часть трифункционального белка, катализирующего первые 3 реакции синтеза пиримидинов. Продукт экспрессии имеет активность карбамоилфосфат синтетазы (КФ 6.3.5.5), аспартат транскарбамоилазы (КФ 2.1.3.2) и дигидрооротазы (КФ 3.5.2.3).

Орнитин карбамоилтрансфераза (*311250, также 311241, КФ 2.1.3.3, Xp21.1, ген *OCTD*, ♀ доминантное) катализирует образование *l*-цитруллина и ортофосфата из *l*-орнитина и карбамоилфосфата. Н. фермента приводит к гипераммониемии и отравлению аммиаком. Для коррекции в диете следует увеличить содержание аргинина при низком содержании белка. У гомизигот (мальчики) развёртывается полная картина болезни, у гетерозиготных девочек — частичная н.: дополнительно зарегистрирована повышенная чувствительность плода к вальпроату. Синонимы: цитруллин фосфорилаза, орнитин транскарбамилаза.

Орнитин транслоказа (*238970, синдром HHH, 13q34, ген *HHH*, ρ). При н. фермента: гиперорнитинемия-гипераммониемия-гомоцитруллинурия. Клинически: умственная отсталость, прогрессирующий спастический парапарез, эпилепсия миоклоническая, пирамидные знаки. Примечание: HHH — от Hyperornithinemia-Hyperammonemia-Homocitrullinuria.

Орнитин-δ-аминотрансфераза (*258870, КФ 2.6.1.13, 10q26, ген *OAT*, множество дефектных аллелей, ρ). При н. (начало в детском возрасте) развиваются поражения сетчатки, приводящие к слепоте в возрасте 30—40 лет. Лабораторно: повышенное содержание орнитина во всех средах организма, орнитинурия, гипераммониемия. При пиридоксин-чувствительной форме содержание орнитина в средах организма уменьшается под влиянием пиридоксаль фосфата.

Недостаточность фолиевой кислоты. Фолиевая кислота — водорастворимый витамин, содержащийся в продуктах растительного и животного происхождения, участвующий в биосинтезе пуриновых и пиримидиновых оснований; при н. развивается анемия. **Источники витамина** — свежие овощи (салат, шпинат, помидоры, морковь), печень, почки, яйца, сыр. Синтезируется микрофлорой кишечника. **Физиологическая роль**. В печени ф.к. превращается в активную форму. Её основная функция — присоединение и перенос одноуглеродных групп: формильной (тетрагидрофолиевая кислота — фактор роста бактерий *Leuconostic citrovorum*, известна под названием цитроворум-фактор, или фолиновая кислота), метильной, оксиметильной и метиленовой. Тетрагидрофолиевая кислота участвует в синтезе пуринов, пиримидинов, в превращениях ряда аминокислот, в обмене гистидина, синтезе метионина, обмене холина. Необходима для нормального эритропоэза, при н. ф.к. происходит задержка трансформации мегалобластной формы кроветворения в нормобластную. **Суточная потребность** — 0,1—0,2 мг. Н.

ф.к проявляется развитием фолиеводефицитной анемии. Также характерны поражения ЖКТ: глоссит, стоматит, язвенный гастрит, энтерит.

Нейромедиаторы — низкомолекулярные вещества, поступают из синаптических пузырьков в синаптическую щель и связываются со своими рецепторами в постсинаптической мембране. Взаимодействие н. с рецептором активирует лигандзависимые каналы или систему G-белка. Большинство н. — аминокислоты и их производные. Одни нейроны модифицируют аминокислоты с образованием аминов (норадреналин, серотонин, ацетилхолин), другие — н. пептидной природы (эндорфины, энкефалины). Лишь небольшое количество н. образовано не аминокислотами. Некоторые нейроны могут синтезировать более одного н. Наиболее распространённые н. перечислены в табл. п-11.

Таблица п-11. Нейромедиаторы.

Ацетилхолин	**Нейропептиды**
Аминокислоты	VIP
γ-Аминомасляная кислота	Вазопрессин
Глицин	Вещество P
Глутамат	Нейропептид Y
N-метил-D-аспартат (NMDA)	Окситоцин
Моноамины	Соматостатин
Адреналин, норадреналин	Эндорфин
Дофамин, серотонин	Энкефалины

Химия н. Один из критериев классификации нейронов — синтез, накопление в синаптических пузырьках и экскреция в синаптическую щель конкретного н. При этом к имени н. добавляют *ергический*. Иногда в качестве критерия применяют тип мембранного рецептора, регистрирующего наличие н. (в этом случае добавляют *цептивный*).

Холинергические н. — ацетилхолин (например, двигательные нейроны передних рогов спинного мозга, иннервирующие скелетные мышечные волокна; парасимпатические нейроны блуждающего нерва, иннервирующие сердце, ГМК и железы желудка, некоторые нейроны ЦНС).

Адренергические н. — норадреналин (например, постганглионарные нейроны симпатического отдела вегетативной нервной системы, иннервирующие сердце, ГМК сосудов и внутренних органов, некоторые нейроны ЦНС).

Дофаминергические (например, некоторые нервные клетки базальных ядер мозга). Недостаточная секреция дофамина приводит к развитию паркинсонизма.

Синтез н. Ферменты, необходимые для образования н., синтезируются в перикарионе и транспортируются к синаптической терминали по аксонам, где взаимодействуют с молекулярными предшественниками н.

Хранение н. Н. накапливается в нервной терминали, находясь внутри синаптических пузырьков вместе с АТФ и некоторыми катионами. В пузырьке находится несколько тысяч молекул н., что составляет квант.

Квант н. Величина кванта не зависит от импульсной активности, а определяется количеством поступившего в нейрон предшественника и активностью ферментов, участвующих в синтезе н.

Секреция н. Когда потенциал действия достигает нервной терминали, в цитозоле резко повышается концентрация Ca^{2+}, синаптические пузырьки сливаются с

пресинаптической мембраной, что приводит к выделению квантов н. в синаптическую щель. Незначительное количество н. постоянно (спонтанно) секретируется в синаптическую щель.

Взаимодействие н. с рецептором. После выброса в синаптическую щель молекулы н. диффундируют в синаптической щели и достигают своих рецепторов в постсинаптической мембране.

Электрогенез в постсинаптической мембране. Взаимодействие н. с рецептором приводит к изменению мембранного потенциала (деполяризация или гиперполяризация) постсинаптической мембраны.

Возбуждающие синапсы. При деполяризации возбуждение по плазмолемме распространяется до аксонного холмика, где генерируются потенциалы действия.

Тормозные синапсы. При гиперполяризации возбудимость мембраны уменьшается и потенциалы действия не генерируются.

Удаление н. из синаптической щели происходит двояко: инактивация ферментом, захват терминалью.

Инактивация н. Кратковременность взаимодействия н. с рецептором достигается разрушением н. специальными ферментами (например, ацетилхолина — ацетилхолинэстеразой).

Захват н. В большинстве синапсов передача сигналов прекращается вследствие быстрого захвата н. пресинаптической терминалью.

Характеристика отдельных н.

• **Ацетилхолин** секретируется из терминалей соматических мотонейронов (нервно-мышечные синапсы), преганглионарных волокон, постганглионарных холинергических (парасимпатических) волокон вегетативной нервной системы и разветвлений аксонов многих нейронов ЦНС (базальные ганглии, двигательная кора). Синтезируется из холина и ацетил-КоА при помощи холинацетилтрансферазы, взаимодействует с холинорецепторами нескольких типов. Кратковременное взаимодействие лиганда с рецептором прекращает ацетилхолинэстераза, гидролизующая а. на холин и ацетат.

Болезнь *Альцхаймера*. При этом заболевании происходит гибель нейронов (в том числе холинергических) в коре мозга и гиппокампе.

Отравления

Ботулизм. Токсин *Clostridium botulinum* угнетает секрецию а.

Фосфорорганические соединения ингибируют ацетилхолинэстеразу, что приводит к увеличению количества а. в синаптической щели. При отравлении пралидоксим способствует отделению соединения от фермента, атропин защищает холинорецепторы от взаимодействия с избыточным количеством н.

Бледная поганка. Токсины *Amanita phalloides* не только ингибируют активность ацетилхолинэстеразы, но и блокируют холинорецепторы.

• **Дофамин** (не рекомендуется — допамин) — 4-(2-аминоэтил)пирокатехол — н. в окончаниях некоторых аксонов периферических нервов и многих нейронов ЦНС (*чёрное* вещество, средний мозг, гипоталамус). Вырабатывается в симпатических нейронах и хромаффинных клетках (как предшественник норадреналина и адреналина). После секреции и взаимодействия с рецепторами д. активно захватывается пресинаптической терминалью, где его расщепляет моноаминоксидаза. Д. метаболизирует с образованием ряда веществ, в том числе гомованилиновой кислоты.

Шизофрения. При этом заболевании наблюдается повышенная реактивность дофаминергической системы, что связывают с увеличением количества D_2-рецепторов дофамина. Антипсихотические средства снижают активность дофаминергической системы до нормального уровня.

Хорея наследственная — нарушение функции нейронов коры и полосатого тела, сопровождается повышенной реактивностью дофаминергической системы.

Болезнь *Паркинсона* — патологическое уменьшение количества нейронов в *чёрном* веществе и других областях мозга с уменьшением уровня дофамина и метионин-энкефалина, преобладанием эффектов холинергической системы. Применение *L*-ДОФА увеличивает уровень дофамина, амантадин стимулирует секрецию дофамина, бромокриптин активирует рецепторы дофамина. Антихолинергические препараты уменьшают активность холинергической системы мозга.

• **Норадреналин** — деметилированный предшественник адреналина — 2-амино-1-(3,4-дигидроксифенил)этанол. Секретируется из большинства постганглионарных симпатических волокон и является н. между многими нейронами ЦНС (например, гипоталамус, *голубоватое* место). Образуется из дофамина путём гидролиза при помощи дофамин-β-гидроксилазы. Н. хранится в синаптических пузырьках, после высвобождения взаимодействует с адренорецепторами, реакция прекращается в результате захвата н. пресинаптической частью. Уровень н. определяется активностью тирозин гидроксилазы и моноаминоксидазы. Моноаминоксидаза и катехол-*О*-метилтрансфераза переводят н. в неактивные метаболиты (норметанефрин, 3-метокси-4-гидрокси-фенилэтиленгликоль, 3-метокси-4-гидроксиминдальная кислота).

Н. — **мощный вазоконстриктор**, эффект происходит при взаимодействии н. с ГМК стенки кровеносных сосудов.

Транспортёры. Захват н. в межклеточном пространстве (синаптической щели) осуществляют специфические Na^+- и Cl^--транспортирующие белки (например, норадреналинтранспортирующий белок 1. Эти белки — мишени трициклических антидепрессантов (например, дезипрамин и имипрамин). Система захвата биогенных аминов — точка приложения антидепрессантов и таких препаратов, как кокаин и амфетамины. Дефекты транспортёров н. и серотонина — кандидаты на роль первопричины при психических расстройствах, таких, как маниакально-депрессивные состояния.

• **Серотонин** (5-гидрокситриптамин) образуется в тромбоцитах и других клетках из 5-окситриптофана в результате его декарбоксилирования неспецифической декарбоксилазой ароматических *L*-аминокислот. Сосудосуживающее вещество, ингибитор секреции желудочного сока, стимулятор сокращения ГМК; присутствует в относительно высоких концентрациях в некоторых областях ЦНС (с. — нейромедиатор многих центральных нейронов, например ядра шва), многих периферических тканях и клетках, а также в опухолях. Расщепляется с. моноаминоксидазой с образованием 5-гидроксииндолуксусной кислоты.

Депрессия характеризуется снижением количества двух н. (норадреналина и с.) и увеличением экспрессии их рецепторов. Антидепрессанты уменьшают число этих рецепторов.

Маниакальный синдром. При этом состоянии увеличивается уровень норадреналина на фоне снижения количества с. и адренорецепторов. Литий снижает секрецию норадреналина, образование вторых посредников и увеличивает экспрессию адренорецепторов.

Аутизм. Гиперсеротонинемия, но в 30—50% случаев без явных нарушений обмена с. в мозге.

• **γ-Аминомасляная кислота** (ГАМК) — тормозный н. в ЦНС (базальные ганглии, мозжечок). Образуется из глутаминовой кислоты под действием декарбоксилазы глутаминовой кислоты, захватывается из межклеточного пространства пресинаптической частью и деградирует под влиянием трансаминазы ГАМК.

Эпилепсия — внезапные синхронные вспышки активности групп нейронов в разных областях мозга. Их связывают со снижением тормозного действия γ-аминомасляной кислоты. Фенитоин стабилизирует плазмолемму нейронов и снижает избыточную секрецию н., фенобарбитал повышает связывание γ-аминомасляной кислоты с рецепторами, вальпроевая кислота увеличивает содержание н.

Состояние тревоги — психическая реакция, связанная с уменьшением тормозного эффекта ГАМК. Бензодиазепины стимулируют взаимодействие н. с рецептором и поддерживают ингибиторное действие ГАМК.

- β-**Эндорфин** — н. полипептидной природы многих нейронов ЦНС (гипоталамус, миндалина мозжечка, таламус, *голубоватое* место). Проопиомеланокортин транспортируется по аксонам и расщепляется пептидазами на фрагменты, одним из которых является β-эндорфин. Н. секретируется в синапсе, взаимодействует с рецепторами на постсинаптической мембране, а затем гидролизуется пептидазами. Вместе с энкефалинами образуют группу эндогенных опиатов.
- **Метионин-энкефалин** и **лейцин-энкефалин** — небольшие пептиды (5 аминокислотных остатков), присутствующие во многих нейронах ЦНС (*бледный* шар, таламус, *хвостатое* ядро, центральное серое вещество). Как и эндорфин, образуются из проопиомеланокортина. После секреции взаимодействуют с пептидергическими (опиоидными) рецепторами. Оказывают обезболивающее действие; предполагается, что они являются эндогенными нейромедиаторами и анальгетиками, к которым не возникает привыкания.
- **Динорфины**. Эта группа н. состоит из 7 пептидов близкой аминокислотной последовательности, которые присутствуют в нейронах тех же анатомических областей, что и энкефалинергические нейроны. Образуются из продинорфина, инактивируются путём гидролиза.
- **Вещество Р** — н. пептидной природы в нейронах центральной и периферической нервной системы (базальные ганглии, гипоталамус, спинномозговые узлы). См. также «Вещество Р».

Боль. Передача болевых стимулов реализуется при помощи вещества Р и опиоидных пептидов.

- **Глицин, глутаминовая и аспарагиновая кислоты**. Эти аминокислоты в некоторых синапсах являются н. (глицин во вставочных нейронах спинного мозга, глутаминовая кислота — в нейронах мозжечка и спинного мозга, аспарагиновая кислота — в нейронах коры). Глутаминовая и аспарагиновая кислоты вызывают возбуждающие ответы, а глицин — тормозные.

Глутамат и **аспартат**, накапливаясь в межклеточном пространстве ЦНС, могут оказывать цитотоксический эффект. Кодируемый геном *SLC1A2* белок-переносчик транспортирует эти аминокислоты в цитоплазму нейронов и глиоцитов.

- **Другие н.** (VIP, адреналин, бомбезин, брадикинин, вазопрессин, карнозин, нейротензин, соматостатин, холецистокинин). Их роль для синаптической передачи остаётся неясной. В синаптической передаче, возможно, участвует прион.

Нейропептид Y, см. «Пептид», «Нейромедиаторы».

Нейротензин — нейропептид, нейромедиатор и нейромодулятор в ЦНС.

Нейрофиброматоз (*162200, ℜ). Под термином понимают минимум две группы наследуемых болезней с предрасположением к развитию опухолей (преимущественно нейрального генеза); устаревшие названия — периферический н. и центральный н.; ныне именуются **н. типа 1 и н. типа 2**. Небольшие, отдельно лежащие, пигментированные участки поражения кожи (пятна цвета кофе с молоком, типа пигментного невуса) развиваются в множественные, медленно-растущие нейрофибромы, обычно подкожные, вдоль следования периферических нервов; иног-

да сочетаются с невриномами слуховых нервов или другими внутричерепными опухолями. Синонимы: нейроматоз, множественный нейрофиброматоз, нейромезодерматодистрофия.

Тип 1 (периферический) н. — н. типа 1 (периферический), частота — 1:3000, комбинация участков гиперпигментации кожи с кожными и подкожными опухолями разной величины — нейрофибромами (опухоли по ходу любых нервов). Небольшие гамартомы радужной оболочки встречаются практически у всех больных. Ген *NF1* н. типа 1 (нейрофибромин) локализован в проксимальной части хромосомы 17q, продукт экспрессии имеет цитоплазматическую локализацию (активирующий ГТФазу белок). ⇔ фон *Реклингхаузена* болезнь.

Тип 2 (центральный) — н. типа 2 (центральный): частота — 1:37 000, кожные проявления редки, характерны: билатеральные (реже односторонние) акустические невромы, вызывающие глухоту; часты сопровождающие невриному шванномы, менингиомомы, эпендимомы, глиомы. Ген *NF2* н. типа 2 локализован в дистальной части хромосомы 22q, иногда наблюдается моносомия хромосомы 22, описано множество мутаций, продукт экспрессии гена — белок *Мерлин, он же* шванномин (в честь Теодора Шванна) с M_r ~ 66 кД, гомологичен цитоскелетным белкам полосы 4.1 эритроцитов. Примечание: Мерлин — персонаж раннесредневекового англо-саксонского эпоса о короле Артуре, маг и провидец, имевший уродливое лицо.

Нейтропения — снижение абсолютного числа циркулирующих нейтрофилов, либо возникает как симптом поражения костного мозга (например, при остром лейкозе, а также при наследуемых дефектах), либо развивается вторично. Для пациентов с нейтропенией характерно возникновение инфекционных осложнений, особенно часто обусловленных грамотрицательными бактериями и грибами (*Candida*, *Aspergillus*), а также вирусами (*Herpes*). Подробнее см. «Агранулоцитоз».

Нейтрофил — зрелый лейкоцит гранулоцитарного ряда, развивающийся из миелопоэтической ткани костного мозга и попадающий в циркулирующую кровь. Имеет дольчатое ядро с грубой сетью плотного хроматина и цитоплазмой, содержащей многочисленные узкие гранулы нескольких типов.

Гранулы н.

Азурофильные г.н. содержат различные белки, разрушающие компоненты внеклеточного матрикса и обладающие антибактериальной активностью. В г. присутствуют катепсины, эластаза, протеиназа 3 (миелобластин), азуроцидин, дефензины, катионные белки, лизоцим, арилсульфатаза. Главный фермент а.г. — миелопероксидаза. Этот белок составляет 2–4% массы нейтрофила, катализирует образование хлорноватистой кислоты и других токсических агентов, значительно усиливающих бактерицидную активность нейтрофила.

Специфические г.н. значительно мельче азурофильных, но вдвое многочисленнее. Г. содержат белки, обладающие бактериостатическими свойствами: лактоферрин, витамин B_{12}-связывающие белки. Кроме того, в г. присутствуют лизоцим, коллагеназа, щелочная фосфатаза, катионные белки.

Функции н. Н. обладают выраженной фагоцитарной активностью и участвуют в острой воспалительной реакции. Главная функция — фагоцитоз тканевых обломков и уничтожение опсонизированных микроорганизмов. Фагоцитоз и последующее переваривание материала происходят параллельно с образованием метаболитов арахидоновой кислоты и респираторным взрывом. Фагоцитоз осуществляется в несколько этапов. После предварительного специфического распознавания подлежащего фагоцитозу материала происходит инвагинация мембраны н. вокруг частицы и образование фагосомы. В результате слияния фаго-

сомы с лизосомами образуется фаголизосома, после чего происходит уничтожение бактерии и разрушение захваченного материала. Для этого в фаголизосому поступают лизоцим, катепсин, эластаза, лактоферрин, дефензины, катионные белки, миелопероксидаза, супероксид O_2^- и гидроксильный радикал OH^-, образующиеся (наряду с H_2O_2) при респираторном взрыве. После единственной вспышки активности н. погибает. Такие н. составляют основной компонент гноя (гнойные клетки). В состав гноя также входят погибшие макрофаги, бактерии, тканевая жидкость.

Дефекты н. Различные генные дефекты, значительно ухудшающие функции н., зарегистрированы при синдромах *Йова*, *Костманна*, *Шедьяка-Хигаши*, синдроме *ленивых* лейкоцитов, недостаточности миелопероксидазы и катепсина G.

Воспаление и н. Миграция н. в зону воспаления начинается с адгезии к эндотелию. Селектины [E-селектин (CD62E) и P-селектин (CD62P)] плазмолеммы эндотелиальных клеток способны связываться с гликопротеинами лейкоцитов и таким образом фиксировать эти клетки на поверхности эндотелия. Адгезию к эндотелию стимулируют многие агенты: анафилатоксины, ИЛ1, тромбин, PAF, лейкотриены LTC_4 и LTB_4, TNFα и др. Под влиянием факторов хемотаксиса из повреждённых тканей и бактериальных продуктов адгезия эндотелиальных клеток и лейкоцитов увеличивается вследствие появления на поверхности лейкоцитов молекул интегринов (CD18, CD11a, CD11b, CD11c), которые связываются со своими рецепторами в плазмолемме эндотелиальных клеток (молекулы межклеточной адгезии ICAM1 и ICAM2). Диапедез н. из посткапиллярных сосудов в ткань возможен только в результате взаимодействия между собой (гомофильное взаимодействие) молекул CD31, выставленных на поверхности эндотелиальных клеток и выселяющихся н. Направленную миграцию н. (хемотаксис) к области воспаления контролируют различные хемоаттрактанты (табл. п-12).

Таблица п-12. Факторы хемотаксиса нейтрофилов

Вещество	Источник
N-формил-метионил пептиды (например, f–Met–Leu–Phe)	Продукт распада бактериальных белков и белков митохондрий
C5a, C5a-des-Arg*	Продукты метаболизма компонентов комплемента
Фактор 4 тромбоцитов	Тромбоциты
PDGF	Тромбоциты
PAF	Тромбоциты, моноциты, макрофаги
Метаболиты арахидоновой кислоты (например, LTB_4)	Активированные нейтрофилы и другие клетки крови
Фактор хемотаксиса эозинофилов (ECF)	Тучные клетки
Фактор хемотаксиса нейтрофилов (NCF)	Тучные клетки
Лимфокины	Стимулированные Аг или митогенами Т-лимфоциты

* C5a-des-Arg — белок комплемента C5a без концевого аргинина.

Адгезия н. к витронектину и фибронектину обеспечивает движение клеток через соединительную ткань к месту воспаления. БАВ различного происхождения (например, содержимое гранул тромбоцитов, продукты распада бактериальных белков, белков митохондрий разрушенных клеток) стимулируют активность н.

После выхода из сосуда активированные н. увеличиваются в размерах, удлиняются и становятся поляризованными, образуя широкий головной конец (ламеллоподию) и суженную заднюю часть. Н. мигрирует к источнику хемоаттрактанта, при этом из ламеллоподии происходит выброс содержимого гранул в окружающую ткань. Н. в течение первых секунд после стимуляции резко увеличивает поглощение кислорода и быстро расходует значительное его количество. Это явление известно как респираторный (кислородный) взрыв. При этом образуются токсичные для микроорганизмов H_2O_2, супероксид O_2^- и гидроксильный радикал OH^-. В активированном н. из мембранных фосфолипидов также мобилизуется арахидоновая кислота с последующим образованием Пг, тромбоксанов, лейкотриенов

Некроз — гибель в результате необратимого повреждения одной или нескольких клеток или участка ткани, органа. Наиболее часто видны признаки разрушения ядра: пикноз, кариолизис и кариорексис. ⇔ омертвение ⇔ отмирание.

Асептический н. — н. при отсутствии инфекционного воспаления.

Казеозный н. — н., который возникает при определённых типах воспаления и характеризуется растворением разлагающихся структур, а также различных клеточных и гистологических элементов. Повреждённая ткань имеет крошковидную консистенцию и тусклый непрозрачный вид наподобие сыра. ⇔ творожистая дистрофия ⇔ казеоз ⇔ творожистый некроз.

Коагуляционный н. — н., при котором повреждённые клетки или ткани в результате коагуляции белка превращаются в сухую, тусклую, твёрдую гомогенную эозинофильную массу. ⇔ сухой н.

Колликвационный н. — н., характеризующийся ограниченным повреждением, содержащим жидкость, сохранившуюся в некротизированной, разжиженной ферментами ткани. ⇔ влажный н.

Фибриноидный н. — полное прекращение жизнедеятельности отдельных частей организма, сопровождающееся пропитыванием поражённых тканей фибрином.

Непереносимость

Аспирина н. *Аспириновая* бронхиальная астма характеризуется н.а. и других НПВС, проявляющейся тяжёлыми приступами удушья, вплоть до развития астматического статуса. Часто сочетается с рецидивирующим полипозным риносинуситом.

Лактозы н. Недостаточность лактазы (*223000, КФ 3.2.1.23, 2q21, дефект гена *LCT* [*LAC*]) проявляется н. материнского и коровьего молока, богатого лактозой. Первичная (врождённая) н.л. (150220, ℜ) — снижение уровня лактазы, возникающее при отнятии от груди в детстве. Вторичная н.л. может возникнуть при заболеваниях, сопровождающихся поражением слизистой оболочки кишечника (диарея, лямблиоз, резекция кишечника и др.). При вскармливании молоком у ребёнка появляются кишечные колики, метеоризм, упорная диарея, развивается гипотрофия. Испражнения водянистые, пенистые, с кислой реакцией. Возможно тяжёлое течение с сепсисом, поражением почек и печени. Лечение: безмолочная диета, галактомин, лидалак.

Сахарозы н. Недостаточность сахаразы (*222900, КФ 3.2.1.26, 3q25—q26, дефект гена *SI*) — н.с., проявляется диареей после включения в пищу сахарозы, клиническая картина зависит от количества принятого дисахарида. Испражнения водянистые, с высоким содержанием молочной кислоты, летучими жирными кислотами. Нередко наблюдается рвота. При осмотре ребёнка: отвислый живот, гипотрофия, повышение температуры из-за водно-электролитных нарушений или кишечной инфекции. Лечение: диета без сахара, замена сахара глюкозой, фруктозой, крахмалом, энзимная сахараза в капсулах. Синонимы: недостаточность инвертазы, недостаточность β-фруктозофуранозидазы.

Фруктозы н., см. «Фруктоземия».

Нейротрофины, см. «Фактор нейротрофический».

Нейрофизины I и II кодируются генами окситоцина и АДГ соответственно. Их неверно именуют *транспортными* белками этих гормонов, функция н. неизвестна.

Нефропатия — общее название некоторых видов поражений почек.

Беременных н. — н., возникающая на сроке 18—24 нед беременности, чаще у первородящих. Характерна триада: протеинурия без изменений мочевого осадка, отёки и артериальная гипертензия при условии, что этих проявлений не было до беременности и они исчезли после родоразрешения.

Диабетическая н. — понятие, объединяющее все изменения в почках при СД: гломерулосклероз, артерионефросклероз, хронический интерстициальный нефрит, некротический папиллит и различные повреждения канальцев. Д.н. отмечают у 30—40% больных с ИЗСД и 15—30% больных с ИНСД. Д.н. — ведущая причина инвалидизации и смертности среди больных СД. Д.н. связана с целым рядом клинических синдромов, восходящих от лёгкой протеинурии до нефротического синдрома, прогрессирующей почечной недостаточности, артериальной гипертензии. При развитии нефропатии у 80% больных СД смерть наступает от уремии, у 20% — от сердечно-сосудистых осложнений. См. также «Синдром *Киммельштиля—Уилсона*».

Уратная н. К у.н. могут привести любые состояния, связанные с повышением уровня мочевой кислоты в крови.

- Первичная подагра, при которой биохимические основы гиперурикемии не вполне понятны, связана с дефектами ферментной системы синтеза мочевой кислоты.
- Вторичная подагра развивается при повышенном распаде клеток (алкоголизм, заболевания крови, хронический гемолиз или проведение противоопухолевой химиотерапии, а также в случаях хронической интоксикации свинцом, при этом нарушается секреция мочевой кислоты в проксимальных канальцах). Кроме того, у.н. может быть связана с действием диуретиков, алкоголя, малых доз аспирина, а также с заболеваниями почек (хроническая почечная недостаточность).
- Острая у.н. часто связана с лечением злокачественных опухолей цитостатическими препаратами.
- Хроническая тубулоинтерстициальная у.н. вызвана отложением в канальцах и в интерстиции урата натрия.

Проявления. У.н. может протекать бессимптомно. Асимптоматическая гиперурикемия — повышенное содержание мочевой кислоты в крови без клинических признаков отложения кристаллов (т.е. без артрита, тофусов [очаговых скоплений уратов], н. или уратных камней), а также с поражением суставов и почек с выраженным болевым синдромом. Хотя изменения почек имеются у большинства страдающих хронической подагрой, значительные изменения функции почек наблюдаются менее чем у половины.

Исходы и осложнения. Наиболее частое осложнение — вторичные инфекции (например, пиелонефрит). Прогноз — при раннем начале лечения благоприятный, при длительном течении развиваются нефросклероз и почечная недостаточность.

Нистагм — ритмичные колебания глазного яблока, маятникообразные или толчкообразные.

Нитраты — ЛС, содержащие нитрогруппу (-O-NO_2), обладающие антиангинальным свойством (например, нитроглицерин, нитросорбид, эринит).

Нозокомиальный — относящийся к больнице или другому стационарному лечебному учреждению.

Нокардиоз — системное заболевание, для которого характерны острая или подострая абсцедирующая пневмония, иногда гематогенная генерализация процесса с вовлечением ЦНС.

Норадреналин, см. «Нейромедиаторы».

Норма реакции — границы выраженности фенотипов при одном и том же генотипе в различных условиях среды.

Нормобласт (оксифильный эритробласт) имеет небольшие размеры (диаметр 8—10 мкм) и ацидофильную цитоплазму со следами базофилии. Ранние н., по-видимому, ещё могут делиться; на этой стадии эритроидные клетки постепенно утрачивают способность к делению и выталкивают пикнотическое (дегенерирующее) ядро. Белоксинтезирующий аппарат почти полностью разрушается.

Обморок (синкопе) — внезапная кратковременная потеря сознания (от нескольких секунд до нескольких минут) с резкой бледностью, ослаблением дыхания и кровообращения. Признак острой гипоксии головного мозга. При восстановлении сознания пациенты быстро ориентируются в окружающих событиях и случившимся с ними, без труда воспроизводят обстоятельства, предшествовавшие обмороку.

Обращаемость. **1**. Характеристика интенсивности обращений населения за медицинской помощью в лечебно-профилактические учреждения. **2**. Показатель первичной обращаемости — статистический показатель, используемый для изучения заболеваемости — количество первичных обращений по поводу заболеваний на 1000 человек населения в течение календарного года.

Объём

Альвеолярный о. — часть дыхательного о., участвующая в газообмене (около 70% от дыхательного о.).

Дыхательный о. — о. воздуха, вдыхаемого или выдыхаемого за один дыхательный цикл при нормальном дыхании (норма 500—800 мл). Остаток — около 30% от ДО — вредный о. («мёртвое пространство») ⇔ лёгочный дыхательный о. ⇔ дыхательный воздух (*устареви.*).

Конечный диастолический о. — количество крови в желудочке сразу перед началом сердечного сокращения. Характеризует сердечное наполнение между сокращениями, т.е. диастолическую функцию.

Минутный о. дыхания (МОД) — о. воздуха, вдыхаемого (или выдыхаемого) за 1 мин. Он равен произведению дыхательного о. на частоту дыхательных движений ⇔ минутный о. лёгочной вентиляции.

Минутный о. сердца — показатель функции сердца: объём крови, выбрасываемой желудочком за 1 мин. Выражают в литрах в 1 мин или миллилитрах в 1 мин. ⇔ минутный объём крови ⇔ объёмная скорость выброса крови ⇔ сердечный выброс ⇔ сердечный выброс минутный.

Остаточный о. лёгких (ООЛ) — о. воздуха, находящегося в лёгких после максимального выдоха (примерно 1200 мл, в норме 25—30% от ФОЁ) ⇔ остаточная ёмкость ⇔ остаточный объём воздуха.

Средний о. эритроцитов — о., рассчитываемый путём деления показателя Ht на общее количество эритроцитов в крови, выражается в кубических микрометрах.

Ударный о. — о. крови, выбрасываемой желудочком сердца за одно сокращение.

Форсированного выдоха о. — наибольший о. воздуха, который после максимального вдоха может выдохнуть человек за определённый временной интервал, указываемый в секундах.

Одышка — нарушение частоты, ритма, глубины дыхания или повышение работы дыхательных мышц, проявляющееся, как правило, субъективными ощущениями недостатка воздуха или затруднения дыхания. ⇔ диспноэ.

Инспираторная о. — о. в виде затруднения вдоха (например, при стенозе верхних дыхательных путей).

Экспираторная о. — о. в виде затруднения выдоха (например, при бронхиальной астме).

Озена, или хронический атрофический зловонный насморк. Течение заболевания хроническое; инкубационный период не установлен. Наиболее часто о. начинается в 8–16 лет, а клинические проявления достигают максимума к 35–40 годам. Для клинической картины оз. характерна триада признаков: атрофия слизистой оболочки носа и подлежащего костного скелета, образование плотных корок и неприятный запах из носа. Процесс может распространяться на глотку, гортань и трахею и приводить к потере обоняния.

Оксалоз — наследственное заболевание (ρ) с постоянным высоким уровнем экскреции оксалатов с мочой, прогрессирующей двусторонней мочекаменной болезнью (оксалатные камни) и нефрокальцинозом. Этиологически выделено 2 типа о.: недостаточность аланин-глиоксилат аминотрансферазы (тип 1, 259900, КФ 2.6.1.44, 2q36–q37, ген *AGT*, дефектен также пероксисомный фермент) и более мягкого течения недостаточность глицерат дегидрогеназы (о. типа 2, глицератацидурия, *260000, КФ 1.1.1.29). Внепочечные отложения оксалатов встречаются на более поздних стадиях заболевания. Смерть наступает от хронической почечной недостаточности в детстве или подростковом возрасте. Клинически: уролитиаз, нефрокальциноз, хроническая почечная недостаточность, блокады сердца, сосудистая недостаточность (спазмы, феномен *Рейно*, окклюзии; перемежающаяся хромота, гангрена), *livedo reticularis*, патологические переломы костей, сенсорные невропатии (включая слуховую). Проводится пренатальная диагностика обоих вариантов о. (биопсия ворсин хориона, амниотическая жидкость). Терапия препаратами пиридоксина, приводящими к нормализации уровня экскреции оксалатов, достаточно эффективна.

Оксигемометрия — метод определения степени насыщения крови кислородом, основанный на различии поглощения света с длиной волны 620–680 нм Hb и HbO_2 с соответствующим изменением оптической плотности крови.

Оксигенация гипербарическая — метод кислородной терапии, при котором её проводят в барокамере при повышенном давлении воздуха с увеличенным содержанием кислорода. ⇔ барооксигенация ⇔ гипербарооксигенотерапия ⇔ оксибаротерапия ⇔ оксигенобаротерапия.

17-Оксикортикостероиды (17-ОКС) — группа стероидных гормонов коры надпочечников, участвующих в регуляции обмена углеводов и характеризующихся наличием гидроксильной группы в 17-м положении; включает гидрокортизон, кортизон, 11-дезокси-17-оксикортикостерон.

Окситоцин. Ген *OXT* кодирует последовательности нанопептида окситоцина и нейрофизина I. Экспрессия гена о. и гена АДГ происходит в многоотростчатых нейронах надзрительного и околожелудочкового ядер гипоталамуса, но в отдельных группах нервных клеток. Регулятор секреции о. и АДГ — импульсная активность аксонов нейросекреторных нейронов. При этом о., как и АДГ, отщепляется от нейрофизинов и поступает в кровь. Мишени о. — ГМК миометрия и миоэпителиальные клетки молочной железы. О. *стимулирует* сокращение ГМК миометрия в родах, при оргазме, в менструальную фазу, секретируется при раздражении соска и околососкового поля и *стимулирует* сокращение миоэпителиальных клеток альвеол лактирующей молочной железы (рефлекс молокоотделения).

Рецептор о. — трансмембранный гликопротеин, связанный с G-белком.

Онейроид — сноподобное оглушение с галлюцинациями.

Описторхоз — инвазия азиатской печёночной трематодой *Opisthorchis viverrini* или другими описторхидами.

Опистотонус (от гр. *opistho* — сзади, *tonos* — напряжение) — тоническое сокращение мышц спины и шеи с запрокидыванием головы и вытягиванием конечностей

Опухоль

***Крукенберга* о.** — о. яичника, обычно двусторонняя, являющаяся метастазом муцинозного рака желудка. Содержит перстневидные клетки, наполненные слизью. ⇔ *крукенберговский* метастаз.

Солидная о. — не содержащая полостей плотная о.

Яичка негерминогенные о.

Андробластомы. · Сертолиома. Состоящие из клеток *Сертоли* о. составляют 2–3% всех тестикулярных новообразований. Большинство этих о. доброкачественны. Клетки в хорошо дифференцированных о. формируют трубочки, в менее дифференцированных образуют гнёздные скопления и тяжи. · Лейдигома (интерстициально-клеточная о.) составляет около 2% от всех о. яичка. Примерно 70% опухолей оценивают как доброкачественные. О. состоит из клеток, похожих на нормальные клетки *фон Лейдига*. Как злокачественные, так и доброкачественные о. гормонально активны и синтезируют андрогены (иногда и эстрогены).

Тератомы состоят из разнородных и хорошо дифференцированных структур (например, эпидермис, нервные элементы, хрящ), они (в отличие от яичников) редко образуются в яичках. Т. не содержат трансформированных клеток любого типа.

Орексины — пара нейропептидов, образующихся из общего предшественника, вырабатываются нейронами небольшого кластера в латеральном гипоталамусе, откуда их проекции направляются в ствол и базальные ядра; оо. активируют рецепторы, связанные с G-белком. Орексинергические нейроны образуют связи с ядрами, контролирующими сон. Причина нарколепсии — нарушение сигнального пути, в котором задействованы оо. Орексинергические нейроны выявлены также в стенке желудка, тонкой и толстой кишки. О. стимулирует активность нейронов подслизистого сплетения и перистальтику кишки. Орексинергические нейроны служат мишенью лептина, регулятора количества потребляемой пищи. В этой связи предполагается участие оо. в пищевом поведении. ⇔ гипокретины.

Оротацидурия — наследственная болезнь (258900, 258920), обусловленная недостаточностью ферментов, катализирующих превращение оротовой кислоты в цитидиловую, характеризуется тяжёлой мегалобластной анемией и отложением в тканях кристаллов оротовой кислоты. Выделено 2 типа о: тип 1 — недостаточность оротидин-5-фосфат пирофосфорилазы и декарбоксилазы оротидин-5-фосфата, тип 2 — изолированная недостаточность декарбоксилазы оротидин-5-фосфата, активность оротидин-5-фосфат пирофосфорилазы повышена. Клинически: мегалобластная анемия, нечувствительная к витамину B_{12} и фолиевой кислоте, гипохромные микроцитарные эритроциты, резистентные к назначению железа или пиридоксина, гиперэкскреция оротовой кислоты с мочой, нарушение клеточного иммунитета с предрасположением к тяжёлым инфекционным заболеваниям. Анемия поддаётся лечению уридиловой и цитидиловой кислотами.

Ортопноэ — одышка в покое в положении лёжа, частично или полностью исчезающая при подъёме в положение сидя или стоя

Основания буферные цельной крови (BB) — сумма анионных буферов (гидрокарбо-

натов и анионов белков) в крови, полностью насыщенной O_2 (в норме 42–52 ммоль/л).

Остеопетроз (ρ) — избыточное образование трабекулярной костной ткани (особенно в трубчатых костях), приводящее к заращению костномозговых полостей, анемии с миелоидной метаплазией и гепатоспленомегалией; проявляется в раннем детском возрасте и сопровождается нарастающей глухотой и ухудшением зрения. ⇔ *Альберс-Шёнберга* болезнь ⇔ *мраморная болезнь* ⇔ окаменелость костей.

Остеопороз (разрежение кости) — дистрофия костной ткани в виде уменьшения количества костных перекладин, их истончения, искривления и рассасывания. О. обусловлен повышенным метаболизмом кости и, возможно, ингибирующим эффектом кортизола на синтез коллагена и всасывание кальция. Самая распространённая причина остеопороза (постклимактерического о.) — дефицит эстрогенов.

Островки *Лангерханса*. Эндокринная часть поджелудочной железы — совокупность о.*Л.* (около 1 млн). Каждый о. имеет диаметр до 0,2 мм и содержит несколько сотен и даже тысяч эндокринных клеток. Различают несколько типов эндокринных клеток, синтезирующих и секретирующих инсулин (β-клетки), глюкагон (α-клетки), соматостатин (δ-клетки), панкреатический полипептид (PP-клетки) и у детей младшего возраста — гастрин (G-клетки).

Отёк ангионевротический — периодически повторяющиеся эпизоды невоспалительного о. кожи, слизистых оболочек, внутренних органов и мозга. Начинается внезапно, иногда сопровождается артралгией, пурпурой или лихорадкой. ⇔ сосудистый о. ⇔ ограниченный о. ⇔ *Бэннистера* болезнь ⇔ *Милтона* болезнь ⇔ *Квинке* болезнь ⇔ гигантская крапивница.

Офтальмоплегия — паралич одного или нескольких двигательных нервов глаза.

Охроноз — накопление гомогентизиновой кислоты в соединительной ткани, сопровождающееся её разволокнением, кальцинозом и утратой прочности. Наблюдают при алкаптонурии, отравлении фенолами. В клетках накапливается пигмент жёлтого цвета. Наблюдается при первичной (наследственной) ферментопатии, характеризующейся недостаточностью ферментов метаболизма тирозина и фенилаланина.

Паллиативный — уменьшающий тяжесть чего-либо. Обозначение действий, которые ведут к изменению симптомов без излечения основного заболевания.

Палатосхиз — расщелина нёба.

Палочка

***Ауэра* п.** — см. «Тельце *Ауэра*».

Барабанные пп. — см. Симптом «барабанных палочек».

Пангипопитуитаризм, см. «Болезнь *Симмондса*».

Панкреатохолеграфия ретроградная — рентгенологическое исследование протоков поджелудочной железы и жёлчных путей с ретроградным введением контрастного вещества.

Паннус — конгломерат из фибробластов, сосудистых и воспалительных клеток в суставе и околосуставных структурах.

Папиллит — воспаление почечных сосочков.

Папула — морфологический элемент кожной сыпи, представляющий собой бесполостное образование, возвышающееся над уровнем кожи ⇔ узелок.

Паралич — расстройство двигательной функции в виде полного отсутствия произвольных движений вследствие нарушения иннервации соответствующих мышц.

***Белла* п.** (прозопоплегия) — паралич мимической мускулатуры, обусловленный поражением лицевого нерва.

Периодический гипокалиемический п. (пароксизмальная миоплегия) проявляется эпизодической мышечной слабостью на фоне гипокалиемии. Различают семейный г.п.п. (СГПП) — наиболее часто встречаемая форма (#170400, 1q31–q32, дефекты генов *CACNA1S*, *CACNL1A3*, *CCHL1A3* кальциевых и хлорных каналов, ℜ) и п.г.п. при тиреотоксикозе (ГППТ). Для всех форм преобладающий возраст — юношеский, после 35 лет возникает исключительно редко. Преобладающий пол — мужской: при СГПП — 3:1, при ГППТ — 20:1.

Периферический п. — п., развивающийся при поражении передних рогов спинного мозга, передних корешков и/или спинномозговых нервов, а также двигательных черепных нервов и/или их ядер. Сопровождается атрофией и атонией мышц, арефлексией. ⇔ атонический п. ⇔ атрофический п. ⇔ вялый п.

Парапротеины — общее название белков, образующихся в организме при некоторых патологических состояниях; обычно п. называют Ig, продуцируемые патологическим клоном иммунокомпетентных клеток при миеломной болезни.

Паратиреокрин (паратирин, паратгормон, гормон паращитовидной железы, паратиреоидный гормон, ПТГ) — полипептид из 84 аминокислотных остатков. Ген *PTH* кодирует прогормон, процессируемый конвертазой (фурин) до мРНК ПТГ. Известно несколько мутаций гена *PTH*, приводящих к развитию гипопаратиреоза. Регулятор экспрессии ПТГ — ионы Ca^{2+}, взаимодействующие с трансмембранными рецепторами (Ca^{2+}-сенсор) главных клеток паращитовидных желёз. Ca^{2+} сыворотки регулирует секрецию ПТГ по механизму отрицательной обратной связи: гипокальциемия *усиливает* секрецию ПТГ, гиперкальциемия *уменьшает* секрецию ПТГ. Рецептор ПТГ (гена *PTHR*) и подобного ПТГ гормона — трансмембранный гликопротеин, имеющий выраженную гомологию с рецептором кальцитонина. При связывании ПТГ с рецептором в клетках-мишенях (костная ткань и почка) происходит увеличение внутриклеточного содержания цАМФ. Мутации гена *PTHR* приводят к развитию метафизарной хондродисплазии.

Паркинсонизм (дрожательный паралич). **1.** Неврологический синдром, обусловленный изменениями в базальных ганглиях и характеризующийся ритмическим мышечным тремором, ригидностью движений, семенящей походкой, согбенным положением тела, маскообразным лицом; часто сочетание с дисфункцией обонятельного анализатора, возможно постепенное развитие деменции; различают п. постэнцефалитный, идиопатический, симптоматический и наследуемый. В части случаев наблюдается выраженный полиморфизм митохондриального гена *P450 2D6*. Имеется положительный опыт купирования симптомов после трансплантации эмбрионального промежуточного мозга. ⇔ болезнь (синдром) *Паркинсона*. **2.** Синдром, сходный с п., появляющийся как побочный эффект приёма антипсихотических лекарств (в том числе синтетического опиоида 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина [меперидин]).

Пастозность — побледнение, уменьшение эластичности кожи и подкожной клетчатки при их слабовыраженном отёке.

Пахионихия — утолщение ногтей.

Пептид

YY п. — представитель семейства, включающего нейропептид Y и панкреатический полипептид; гормон энтероэндокринной системы, поддерживает численность популяции энтероцитов и процесс всасывания в кишке. Один из нескольких регуляторных п. — модуляторов секреции поджелудочной железы.

Вазоактивный интестинальный п. (VIP) — нейропептид, секретируемый некоторыми клетками нейрального генеза (в особенности производными нервного гребня), а также инсулиноцитами опухолей поджелудочной железы. Ускоряет распад гликогена, вызывает потерю жидкости и электролитов (в особенности

опасна гипокалиемия) при вызванной п. диарее, стимулирует секрецию бикарбонатов поджелудочной железой.

Глюкагоноподобные пп. 1. GLP-1 — физиологический медиатор насыщения, активирует нейроны областей мозга, ответственных за пищевое поведение — околожелудочкового ядра гипоталамуса, миндалевидного тела; установлено что г. вызывает отвращение к пище, что может объяснить механизм насыщения. **2.** GLP-2 стимулирует пролиферацию в кишечных криптах и вызывает значительный рост размеров крипт и ворсинок без каких-либо гистологических аномалий.

Относящийся к кальцитониновому гену п., см. «Кальцитонин».

Относящийся к ПТГ п. (ПТГ-П) — гуморальный фактор, действующий подобно ПТГ и связывающийся с рецепторами ПТГ, но не определяемый с помощью радиоиммунологического исследования ПТГ. ПТГ-П может вызывать эффекты, аналогичные ПТГ. ПТГ-П контролирует дифференцировку хондробластов в эпифизарной пластинке трубчатых костей. Повышенная концентрация ПТГ-П подавляет дифференцировку хондроцитов в зоне гипертрофии эпифизарной пластинки.

Панкреатический п. секретирует РР-клетки поджелудочной железы. П.п. — один из регуляторов пищевого режима. Гормон *угнетает* секрецию экзокринной части поджелудочной железы. Секрецию п.п. стимулируют: богатая белком пища, гипогликемия, голодание, физическая нагрузка. Недостаточность секреции п.п. наблюдается у детей с синдромом *Прадерра—Вилли*.

Переносчики

Аминокислот п. Всасывание аминокислот в кишечнике, их реабсорбция в канальцах нефрона, а также поглощение аминокислот-нейромедиаторов нейронами и глиоцитами реализуются при помощи не менее десятка переносчиков, специфичных по отношению к β-, двухосновным, нейтральным и отдельным аминокислотам. Так, белок-переносчик глутамата и аспартата (аминокислоты-нейромедиаторы) поглощает эти аминокислоты из межклеточного пространства в цитоплазму нейронов и глиоцитов, так как, накапливаясь в межклеточном пространстве ЦНС, эти нейромедиаторы могут оказывать цитотоксический эффект.

Глюкозы п. — интегральные гликопротеины *GLUT* (от англ. *GLUcose Transporter*). Инсулин увеличивает захват глюкозы клетками, вызывая быстрое перемещение этих гликопротеинов из цитоплазмы клетки в плазмолемму. Известно не менее 6 трансмембранных г.п. из внеклеточной среды. Органы и клетки, имеющие значительную потребность в глюкозе (в первую очередь мозг), содержат переносчик *GLUT3*. В кардиомиоцитах под действием йодсодержащих гормонов усиливается экспрессия гена, кодирующего *GLUT4*. *GLUT5* содержится в щёточной каёмке энтероцитов тонкой кишки (также переносчик фруктозы), *GLUT2* базолатеральной части энтероцитов реализует выход сахаров из клеток. Сочетанный транспорт глюкозы и Na^+ — главный механизм почечной реабсорбции глюкозы, происходящей в начальном отделе проксимальных извитых канальцев нефрона.

Период *Венкебаха* — последовательность циклов на ЭКГ, заканчивающаяся выпадением сокращения вследствие предсердно-желудочковой блокады. Предшествующие циклы обнаруживают прогрессивно удлиняющиеся интервалы *P—R*. Интервалы *P—R* после «выпавшего» сокращения вновь постепенно укорачиваются. ⇔ *Самойлова—Венкебаха* пп.

Петехия — пятно на коже или слизистой оболочке диаметром 1—2 мм, возникшее в результате капиллярного кровоизлияния

Пигменты зрительные. Наружный сегмент фоторецепторов имеет множество уплощённых замкнутых дисков, содержащих зрительные пигменты: родопсин — в палочках; красный, зелёный и синий пигменты — в колбочках.

Световосприятие. Родопсин состоит из белковой части (опсин) и хромофора — 11-*цис*-ретиналя, под действием фотонов переходящего в *транс*-ретиналь. **Каскад фотоактивации**. При попадании квантов света на наружные сегменты в фоторецепторных клетках последовательно происходят следующие события: активация родопсина в результате фотоизомеризации → каталитическая активация G-белка (G_t, трансдуцин) родопсином → активация фосфодиэстеразы при связывании с $G_t\alpha$ → гидролиз цГМФ цГМФ-фосфодиэстеразой → переход цГМФ-зависимых Na^+-каналов из открытого состояния в закрытое → гиперполяризация плазмолеммы фоторецепторной клетки → передача сигнала на биполярные клетки. Увеличение активности цГМФ-фосфодиэстеразы снижает концентрацию цГМФ, что сопровождается закрытием ионных каналов и гиперполяризацией плазмолеммы фоторецепторной клетки. Это служит сигналом для изменения характера секреции медиатора в синапсе между внутренним сегментом рецепторной клетки и дендритом биполярной клетки. В темноте ионные каналы в клеточной мембране рецепторных клеток поддерживаются в открытом состоянии за счёт связывания белков ионных каналов с цГМФ. Потоки внутрь клетки Na^+ и Ca^{2+} через открытые каналы обеспечивают *темновой* ток.

Цветовосприятие — функция колбочек. Существует три типа колбочек, каждый из которых содержит только один из трёх разных (красный, зелёный и синий) зрительных пигментов. **Зрительный пигмент** состоит из апопротеина (опсин), ковалентно связанного с хромофором (11-*цис*-ретиналь или 11-*цис*-дегидроретиналь). **Спектральная чувствительность** красного, зелёного и синего зрительных пигментов различна — соответственно 560, 535 и 440 нм — и определяется первичной структурой апопротеина.

Трихромазия — возможность различать любые цвета, определяется присутствием в сетчатке всех трёх зрительных пигментов (для красного, зелёного и синего — первичные цвета). Эти основы теории цветного зрения предложил *Томас Янг* (1802).

Пиелография — рентгенография почечной лоханки и чашек после их заполнения контрастным веществом

Пик скорости выдоха — параметр, который определяют с помощью пикфлоуметрии или по кривой «поток—объём» (при пневмотахографии). В литературе встречается синоним ПОС — пиковая объёмная скорость.

Пикфлоуметр — устройство для проведения пикфлоуметрии. Пикфлоуметр должен быть у каждого больного бронхиальной астмой.

Пикфлоуметрия — наиболее важная и доступная методика в диагностике и контроле обструкции бронхов у больных с бронхообструктивным синдромом, позволяющая диагностировать обструкцию бронхов на ранних сроках развития бронхиальной астмы, определить обратимость бронхиальной обструкции, оценить тяжесть течения заболевания и степень гиперреактивности бронхов, прогнозировать обострения, определить профессиональную бронхиальную астму, оценить эффективность лечения и провести его коррекцию.

Пилороспазм — спазм мускулатуры привратника желудка, приводящий к затруднению или отсутствию опорожнения желудка.

Пиноцитоз (гр. *pino* — пить + *cytus* — клетка) — процесс поглощения жидкости и растворённых веществ с образованием небольших пузырьков. Пиноцитоз рассматривают как неспецифический способ поглощения внеклеточных жидкостей и содержащихся в ней веществ, когда некоторая область клеточной мембраны

впячивается, образует ямку и далее пузырёк, содержащий межклеточную жидкость.

Пиропойкилоцитоз — уменьшенная резистентность эритроцитов к теплу.

Плазмаферез — получение плазмы крови с возвращением форменных элементов в кровеносное русло.

Плазмида — кольцевая бактериальная ДНК, способная к независимой репликации; искусственные п. могут быть интегрированы в бактерии с целью амплификации ДНК для секвенирования.

Плазмин — фермент класса гидролаз (КФ 3.4.21.7), катализирующий расщепление пептидов и эфиров L-аргинина и L-лизина: разрушает сгустки свернувшейся крови, превращая фибрин в растворимые продукты. ⇔ фибринолизин.

Платицефалия — череп с плоским сводом.

Плацебо — фармакологически индифферентное вещество, по внешнему виду и вкусу имитирующее некоторое ЛС. Применяют при исследовании фармакологического эффекта ЛС, а также в терапевтической практике.

Плевродиния (плевралгия). **1.** Плевритическая боль в груди. **2.** Обычно одностороннее болезненное воспалительное поражение сухожильных прикреплений грудных мышц.

Плетизмограф — устройство для измерения и записи изменений объёма части органа, органа в целом или всего тела.

Плетора — наличие в сосудистом русле увеличенного объёма циркулирующей крови.

Пневмококк — устаревшее и нерекомендуемое название *Streptococcus pneumoniae*.

Пневмокониоз — общее название профессиональных болезней органов дыхания, возникших в результате воздействия производственной пыли и характеризующихся развитием склеротических изменений лёгочной ткани.

Пневмонит — общее название некоторых атипичных воспалительных процессов в лёгких.

Гиперчувствительный п. — диффузное интерстициальное гранулематозное воспалительное заболевание лёгких, обусловленное аллергической реакцией после повторных ингаляций пыли, содержащей белки животного и растительного происхождения или (реже) неорганические соединения.

Пневмоцистоз — пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*. Особенно часта среди ослабленных людей с иммунологическими нарушениями. Характеризуется заполнением альвеол сетью ацидофильного материала, внутри которого находятся микроорганизмы. На протяжении всей альвеолярной стенки, а также в мокроте выявляется диффузная инфильтрация мононуклеарными клетками воспаления, особенно плазматическими клетками и макрофагами. ⇔ интерстициальная плазмоклеточная пневмония ⇔ пневмония плазмоклеточная ⇔ пневмония пневмоцистная.

Подагра — обобщающий термин, объединяющий несколько разных по генезу дефектов метаболизма пуринов, как первичных и эссенциальных, так и вторичных (например, в результате применения цитотоксических препаратов при лейкозах или неадекватной экскреции мочевой кислоты при хронических заболеваниях почек). Ведущий признак — увеличение содержания мочевой кислоты во внутренней среде организма и неизбежная гиперурикемия. В соединительной ткани разных органов, надкостнице, коже, суставах откладываются соли мочевой кислоты. Ответная реакция нейтрофилов на отложение солей мочевой кислоты в суставах сопровождается острым воспалением. Повторные острые приступы постепенно сменяются хроническими артритами. Узелки в виде уратов в окружении макрофагов, фибробластов, лимфоцитов, гигантских клеток формируют тофус (подагрический узел).

Поза *Ромберга*, см. «Симптом *Ромберга*».

Показатель

Билирубиновый п. — п., характеризующий выделительную функцию печени и вычисляемый как отношение концентраций прямого и непрямого билирубина в сыворотке крови.

Водородный п. (pH) — количественная мера активной кислотности или щелочности среды, численно равная отрицательному десятичному логарифму $[H^+]$; определение pH биологических жидкостей широко применяется при диагностических и экспериментальных исследованиях.

Интенсивный п. (интенсивный коэффициент) — величина, указывающая, как часто данное явление встречается в определённой среде; выражается в процентах (%), промилле (‰), продецимилле или просантимилле.

***Квика* п.** — см. «Индекс протромбиновый», «Время протромбиновое».

Общей заболеваемости п. — см. «Заболеваемость».

Первичной обращаемости п. — см. «Обращаемость».

Повреждения нейтрофилов п. — п. специфической сенсибилизации организма, представляющий собой обусловленный воздействием аллергена прирост доли клеток, обладающих амебоидной активностью (нейтрофильных гранулоцитов периферической крови).

Систолический п., см. «Индекс систолический».

Фагоцитарный п. (фагоцитарное число) — число микробов, поглощённых одним фагоцитом.

Цветовой п. крови — индекс, представляющий собой частное от деления найденного содержания Hb (в граммах на литр крови) к найденному количеству эритроцитов в 1 мкл крови; применяется для дифференциальной диагностики анемий.

Экстенсивный п. (экстенсивный коэффициент) — относительная величина, показывающая, как велика отдельная часть по отношению ко всей изучаемой совокупности; выражается в процентах (реже в промилле); используется для характеристики структуры явления, например, возрастной структуры или структуры заболеваемости населения.

Полидактилия

Постаксиальная п. — дополнительные пальцы со стороны V пальца кисти или стопы.

Преаксиальная п. — дополнительные пальцы со стороны I пальца кисти или стопы.

Полидипсия — патологическая жажда или страстное желание необычных напитков.

Поликистоз — аномалия развития: наличие в паренхиматозных органах (чаще в почках) множества тонкостенных кист, заполненных, как правило, прозрачной жидкостью.

Почки п. (*256100) — наличие мелких кист в мозговом веществе почек в сочетании с анемией, потерей натрия и хронической почечной недостаточностью. - ⇔ почка кистозная ⇔ нефропатия кистозная.

Яичников п. — склерокистозная патология яичников, характеризующаяся состоянием хронической олигоовуляции и/или ановуляции, проявляющаяся олигоменореей и/или аменореей, гипертрихозом, бесплодием и ожирением. Синдром обнаруживают у 3–7% женщин репродуктивного возраста.

Этиология. Врождённая или приобретённая недостаточность ферментных систем, катализирующих превращение андрогенов в эстрогены с повышением уровня первых.

Генетические аспекты. · Недостаточность 17-β-гидроксистероид дегидрогеназы (КФ 1.1.1.62, тестикулярная форма — КФ 1.1.1.63 и КФ 1.1.1.64) — семейная форма поликистозной болезни яичника (также нарушения половой дифференцировки в виде мужского псевдогермафродитизма с гинекомастией [*264300,: p]). См. также «Ароматаза» и «Недостаточность ферментов».

Патогенез. Основное звено — увеличение содержания в крови андрогенов.

Проявления. Выделяют первичный поликистоз яичников — болезнь поликистозных яичников, синдром *Стейна—Левенталя* и вторичный поликистоз яичников — синдром поликистозных яичников.

Лабораторные исследования. · Увеличенное соотношение ЛГ к ФСГ (не менее 2). Содержание ЛГ обычно увеличено, ФСГ — на нижней границе нормы. · Содержание тестостерона и андростендиона в крови чаще повышено. Реже наблюдают повышенное содержание андрогенов, преимущественно надпочечникового генеза (дегидроэпиандростерон и сульфат дегидроэпиандростерона). · Концентрация эстрона в крови обычно высокая, эстрадиола — в пределах нормы.

Полименорея — нарушение менструаций, при котором они длятся в течение 6 дней и более.

Полиплоид — клетка (ткань или организм), имеющая 3 хромосомных набора или более.

Полителия — избыточное количество сосков.

Полицитемия (эритроцитоз) — группа патологических состояний, характеризующихся увеличением числа эритроцитов (вне зависимости от числа лейкоцитов, тромбоцитов).

Вторичные абсолютные п. (**эритроцитозы**) связаны с повышением образования эритропоэтинов, чему способствует генерализованная тканевая гипоксия, например, *при артериальных гипоксемиях*, вызванных хроническими обструктивными заболеваниями лёгких, врождёнными «синими» пороками сердца, артериовенозными соустьями, при синдроме *Пиквика, либо без артериальной гипоксемии* при гемоглобинопатии с повышенным сродством к кислороду, дефиците 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах. Причиной повышенного синтеза эритропоэтина могут явиться эритропоэтинсинтезирующие опухоли (гипернефроидный рак почек, гемангиобластома, гепатома, миома матки, опухоли коркового или мозгового слоя надпочечников), аденома и киста гипофиза, маскулинизирующие опухоли яичников. Локальная ишемия почек (кисты, гидронефроз, стеноз почечных артерий) также приводит к эритроцитозу.

Вторичные относительные п. (**эритроцитозы**) — гемоконцентрационные, например, при синдроме *Гайсбёка*, стресс-эритроцитозе.

Первичная п. (**эритроцитоз**). Под первичным эритроцитозом следует понимать семейные немиелопролиферативные заболевания.

Истинная п. *(polycythemia vera)* — хронический лейкоз с поражением на уровне клетки-предшественницы миелопоэза с характерной для опухоли неограниченной пролиферацией этой клетки, сохранившей способность дифференцироваться по 4 росткам, преимущественно по красному. Частота возникновения заболевания в популяции — 0,6 случая на 10 000 населения. Мужчины болеют чаще (1,2:1). Средний возраст больных — 60 лет.

Этиология заболевания неизвестна.

Патогенез обусловлен усиленным эритропоэзом, эритроцитозом в периферической крови с развитием вторичных реологических и коагуляционных нарушений, миелоидной метаплазией в селезенке и печени, финальным истощением кроветворения с аплазией и миелофиброзом. Эритроцитоз в перифери-

ческой крови приводит к повышению Ht и вязкости крови, снижению кровотока в тканях и уменьшению их оксигенации. Увеличивается сердечный выброс (компенсаторный механизм на тканевую гипоксию). Застой крови в сосудах (сниженная тканевая перфузия) может провоцировать тромбозы.

Прогноз. Заболевание при отсутствии лечения приводит к смертельному исходу приблизительно через 18 мес. Продолжительность жизни при адекватном лечении составляет 7–10 лет.

Поллиноз — сенная лихорадка, вызываемая пыльцой различных растений. Причина: пыльца растений, трав, деревьев, цветов и кустарников. Важное условие возникновения: наследственная предрасположенность полигенного характера. Патогенетическая основа: аллергические реакции типов I и II. П возникают обычно в период цветения луговых трав, цветов, кустарников, некоторых деревьев (особенно часто — амброзии, тополя, полыни, берёзы, лебеды). Проявления: конъюнктивиты, увеиты, трахеиты, бронхиты, бронхиальная астма, риниты, ларингиты, ларингофарингиты, отиты, воспаления придаточных пазух носа.

Популяция клеток — группа клеток одного или нескольких типов, которая может быть охарактеризована в понятиях пространства и времени. Термин «клеточная популяция» применяют, по крайней мере, в двух значениях — в расширительном понимании (см. «Дифферон») и по отношению к *леблоновским* популяциям.

***Леблоновская* п. к.** На основании способности к клеточному обновлению (в том числе путём пролиферации) выделены 4 категории клеточных популяций: эмбриональная, статическая, растущая и обновляющаяся. Образующие популяцию клетки могут находиться на различных стадиях дифференцировки, фазах клеточного цикла, в различном функциональном состоянии.

- **Обновляющаяся**. Обновляющаяся клеточная популяция характеризуется множественными митозами и быстрой гибелью клеток. При этом количество вновь образованных клеток слегка превышает клеточные потери (эпидермис, эпителий кишки, клетки тканей внутренней среды). При неоплазиях клеточная продукция намного превосходит гибель клеток, что обеспечивает быстрый рост опухоли.
- **Растущая**. В растущей популяции клетки делятся, митотическая активность постепенно затухает (например, гепатоциты, эпителий почки).
- **Статическая**. Её составляет гомогенная группа клеток, не проявляющих митотической активности (например, нейроны).

Порфирии — наследственные или приобретённые (как результат воздействия химических агентов) дефекты генов ферментов, участвующих в биосинтезе гема. П. классифицируют в зависимости от первичной локализации нарушения синтеза порфиринов на эритропоэтические, печёночные и смешанные.

Факторы риска: приём глюкокортикоидов, пероральных контрацептивов и некоторых других ЛС (например, барбитуратов и сульфаниламидов), злоупотребление алкоголем, голодание, инфекции, генетическая предрасположенность (см. ниже).

Биосинтез гема. Известно 8 ферментов, участвующих в биосинтезе гема.

- δ-Аминолевулинат синтетаза (КФ 2.3.1.37) катализирует конденсацию глицина (активируемую пиридоксаль фосфатом и сукцинил-КоА) с образованием δ-аминолевулината.
- δ-Аминолевулинат дегидратаза (КФ 4.2.1.24) катализирует конденсацию 2 молекул δ-аминолевулината с образованием порфобилиногена. 4 молекулы порфобилиногена образуют уропорфироген III в 2 последовательных реакциях, катализируемых тетрапиррольной гидроксиметилбилан синтетазой (также известной как порфобилиноген дезаминаза, или уропорфироген I синте-

таза) и уропорфироген III синтетазой. Гидроксиметилбилан синтетаза катализирует замыкание 4 молекул порфобилиногена по типу *голова в хвост* путём последовательного дезаминирования с образованием тетрапиррольного гидроксиметилбилана. Уропорфироген III синтетаза катализирует перестройку и быструю циклизацию гидроксиметилбилана с образованием уропорфирогена III.

- Пятый фермент, уропорфироген декарбоксилаза (КФ 4.1.1.37, уропорфироген III декарбоксилаза), катализирует последовательное удаление 4 карбоксильных групп с ацетилированной стороны цепей уропорфирогена III с образованием копропорфириногена III. Это соединение в дальнейшем поступает в митохондрии, где копропорфириноген оксидаза (шестой фермент) катализирует декарбоксилирование 2 из 4 пропионильных групп с образованием 2 винильных групп протопорфириногена IX.
- Далее протопорфириноген оксидаза (КФ 1.3.3.4) окисляет протопорфириноген IX до протопорфирина IX путём отщепления 6 атомов водорода. Продукт реакции — порфирин (окисленная форма), в отличие от тетрапиррольных предшественников (порфириногенов) — восстановленных форм.
- В итоге двухвалентный ион железа инкорпорируется в протопорфирин IX с образованием гема (реакцию катализирует восьмой фермент, феррохелатаза [КФ 4.99.1.1], также известный как гем синтетаза).

Генетические типы

- Эритропоэтические п.
  - † П. врождённая эритропоэтическая (*263700, 10q25.2–q26.3, дефект гена *UROS*, ρ) — увеличение образования порфирина эритроидными клетками в костном мозге вследствие недостаточности уропорфироген III косинтетазы. Клинически: фотосенсибилизация, гипертрихоз, геморрагический диатез (за счёт тромбоцитопении), неонатальная желтуха, гепатоспленомегалия, покраснение зубов, задержка физического и психического развития. Лабораторно: гемолитическая анемия, тромбоцитопения, гематурия, обнаружение в плазме, эритроцитах, моче и кале уропорфирина I и копропорфирина I; снижение активности уропорфироген III косинтетазы (с увеличением образования протопорфирина III). Лечение: гемотрансфузии, спленэктомия, β-каротин, антибактериальная терапия сопутствующих инфекционных осложнений. Синонимы: болезнь *Гюнтера*, врождённая п. (*устар.*), уропорфирия эритропоэтическая.
  - † Эритропоэтическая протопорфирия (*177000, 18q21.3, дефекты генов *FECH*, *FCE*, ℜ или ρ) вследствие частичной недостаточности феррохелатазы. Наиболее частая эритропоэтическая п. и вторая по частоте п. (после поздней кожной п.) Клинически: фоточувствительный дерматит, холестаз с желтухой, гемолитическая анемия, полиневропатии (возможны парезы), начало заболевания — обычно до 10-летнего возраста. Лабораторно: повышение содержания протопорфиринов в жёлчи, фекалиях (но не в моче), снижение активности феррохелатазы. Лечение: β-каротин, спленэктомия (при значительной спленомегалии), гемотрансфузии.
  - † Наследственная сидеробластная анемия.
- Печёночные п.
  - † П. вследствие недостаточности δ-аминолевулинат дегидратазы (*125270, 9q34, дефект гена *ALAD*, ρ) с повышением уровня δ-аминолевулиновой кислоты.
  - † П. острая перемежающаяся вследствие недостаточности гидроксиметилбилан синтетазы, порфобилиноген дезаминазы и уропорфироген синтетазы (*176000, 11q23.3, дефекты генов *HMBS*, *PBGD*, *UPS*, ℜ). В моче также

повышено содержание δ-аминолевулиновой кислоты, что, вероятно, свидетельствует о сопутствующей недостаточности δ-аминолевулинат дегидратазы. Преобладающий пол — женский. Лечение симптоматическое. При приступе: глюкоза в/в 400 г/сут, гематин в/в медленно в дозе 1–4 мг/кг/сут в течение 3–14 сут. Синонимы: острая интермиттирующая п., острая п. Примечание. *Ван Гог* страдал от приступов острой перемежающейся п., провоцируемых голоданием и злоупотреблением абсента.

† Наследственная копропорфирия (*121300, 3q12, дефект гена *CPO*, ℜ) вследствие недостаточности копропорфириноген оксидазы. Клинически: боли в животе, запор, гепатоспленомегалия, желтуха, кожная фотосенсибилизация, неврологическая симптоматика, гемолитическая анемия. Лабораторно: избыточное содержание копропорфирина III в моче и кале, повышена активность синтетазы 5-аминолевулиновой кислоты (КФ 2.3.1.37); во время приступа в моче возрастает содержание порфобилиногена и 5-аминолевулиновой кислоты.

· П. кожная поздняя (*176100, 1p34, дефект гена *UROD*, ℜ) — наиболее частая форма п., обусловленная недостаточностью уропорфироген декарбоксилазы либо в печени (тип I, спорадический, гепатокожная п., 176090, ℜ), либо в других тканях (тип II, семейная, в том числе гепатоэритропоэтическая п.), проявляющаяся у взрослых фоточувствительным дерматитом в сочетании с повышенной экскрецией уропорфирина с мочой. У больных повышен риск развития рака печени. Лечение: повторные флеботомии. Синонимы: симптоматическая п., гематопорфирия хроническая (устар.), порфиринопатия, эпидермолиз буллёзный порфирический.

· П. смешанная (#176200, 1q21-q23, мутация гена протопорфириноген оксидазы *PPOX* [600923], ℜ) характеризуется фотосенсибилизацией кожи, гиперпигментацией, гипертрихозом, болями в животе, запорами, тахикардией, артериальной гипертензией, разнообразной неврологической симптоматикой и увеличением экскреции прото- и копропорфирина с калом. Лечение: как при острой перемежающейся п.

· П типа *Честер* (*176010, 11q23.1, дефект гена *PORC*, ℜ) — разновидность п., клинически характеризующаяся острой неврологической симптоматикой без кожной фотосенсибилизации. Лабораторно: недостаточность эритроцитарной порфобилиноген дезаминазы (как при острой перемежающейся п.) и протопорфириноген оксидазы (как при смешанной п.). Примечание. *Честер*, семейство в Англии, в котором впервые выявлен данный тип п.

Постуральный — обусловленный положением тела, позой.

Прегненолон — 3β-гидрокси-5-прегнен-20-он — ключевое соединение для синтеза всех стероидных гормонов. Из п. образуются 17-гидроксипрегненолон (реакцию катализирует 17α-гидроксилаза) и далее — дегидроэпиандростерон (реакцию катализирует митохондриальная C17-20-лиаза [17,20-десмолаза]), а также прогестерон (реакции катализируют система 3β-гидроксистероид дегидрогеназы и 5,4-изомераза).

Предрасположенность генетическая — комбинация аллелей разных локусов, предрасполагающих к более раннему возникновению заболеваний под влиянием факторов окружающей среды и более тяжёлому их течению.

Приапизм [от *Priapus* (*Πριαπ*) древнегреческий бог плодородия и мужской оплодотворяющей силы] — аномально длительная эрекция пениса, более связанная с патологией, чем с половым возбуждением

Прионы (от англ. *proteinaceous infectious* (*particle*), белковоподобная инфекционная (частица)] — белковые инфекционные агенты, приводящие к развитию летель-

ных неврологических заболеваний (губчатых энцефалопатий). Прионовые белки выделены как инфекционное начало скрепи у овец, спонгиоформной энцефалопатии крупного рогатого скота («коровье бешенство»), а у человека — куру, болезни *Кройтцфельдта–Якоба*, синдрома *Герстманна–Штройсслера–Шайнкера*, амиотрофического лейкоспонгиоза и др. П. передаются инокуляционно или алиментарным путём не только между особями одного биологического вида, но и между животными разных видов, в том числе между животным и человеком. Нормальный прионовый белок — трансмембранный гликопротеин PrP^C — кодируется одноимённым геном, функция этого связывающего медь гликопротеина неизвестна, его экспрессия нормально происходит в различных типах клеток. После трансляции мРНК полипептид PrP^C подвергается α-спирализации и связывается с мембранами клеток. Мутантные формы белка (их называют скрепиизоформные белки PrP^{Sc}, патологические конформеры) вместо α-спиралей образуют структуры, устойчивые к воздействию детергентов и протеаз и формирующие амилоидоподобные нерастворимые отложения. Таким образом, патогенез прионовых болезней связан с изменением характера укладки полипептидной цепи, т.е. изменением конформации белка. В результате формируются конгломераты в виде палочек или лент размером 25–550·11 нм. Эти прионовые формы белков устойчивы к кипячению, УФ-облучению, действию 70% этанола и формальдегида и сохраняются в тканях, фиксированных 10% формалином. Попадая в здоровый организм, патологические конформеры способствуют постепенному отложению амилоидоподобных структур, в состав которых входят и нормальные белки PrP^C.

Проба

Бензидиновая п. (*Грегерсена* реакция) — метод обнаружения крови в моче, кале, желудочном соке, рвотных массах и других средах, а также на различных предметах, основанный на окислении бензидина H_2O_2 за счёт пероксидаз крови с появлением зеленой или синей окраски.

***Вальсальвы* п.** — больной производит сильный выдох, закрыв нос и рот, при этом происходит подъём внутригрудного давления, уменьшение венозного возврата к правому отделу сердца, урежение ЧСС. ⇔ *Вальсальвы* опыт.

Гваяковая п. — метод обнаружения крови в биологических жидкостях — появление синего окрашивания при взаимодействии H_2O_2 со спиртовым раствором гваяковой смолы в присутствии кровяных пигментов.

***Зимницкого* п.** — метод определения способности почек к осмотическому концентрированию и разведению, основанный на определении количества и удельного веса выделяемой мочи через каждые 3 ч в течение суток в условиях обычного водно-пищевого режима.

Калорическая п. — метод исследования функционального состояния вестибулярного аппарата, основанный на оценке характера и продолжительности нистагма, возникающего при вливании в наружный слуховой проход горячей (45 °С) или холодной (15–30 °С) воды. В норме вызывает появление нистагма с быстрым компонентом, направленным в сторону раздражаемого слухового прохода. ⇔ *Барани* калорическая п.

***Кумбса* п.** — определение белков (в особенности Аг) на поверхности эритроцитов. Серологическая реакция — агглютинация эритроцитов неполными изо- и аутоантителами в присутствии антиглобулиновой сыворотки. ⇔ *Кумбса* реакция.

***Манту* п.** — см. «П. туберкулиновая».

Непереносимости лактозы п. — тест на выявление клинически выраженной непереносимости лактозы: пероральный приём лактозы в дозе 50 г через 30 мин

вызывает понос, метеоризм и дискомфорт; при этом кривая содержания глюкозы в крови снижается или уплощается. Эквивалентные количества глюкозы и галактозы вызывают нормальный подъём уровня глюкозы без поноса.

с **хлорным железом п.** на выявление фенилкетонурии; при положительной п. добавление хлорида железа к моче даёт голубовато-зелёное окрашивание (проба у новорождённых в настоящее время не применяется, так как накопление фенилаланина происходит не ранее 20–25-го дня жизни).

Туберкулиновая п. — кожная диагностическая проба инфицированности *Mycobacterium tuberculosis*. В качестве Аг используют туберкулин или его «очищенное» белковое производное (PPD). Вводят внутрикожно инъекционно (реакция *Манту*) или скарификатором (скарификационная проба). Результат учитывают по уплотнению и эритеме. Первое считается более диагностически ценным при суждении о наличии болезни.

Холодовая п. — помещают руку пациента до середины предплечья в воду температуры —4 °С на 3–5 мин; проба считается положительной при появлении ишемических изменений на ЭКГ во время погружения или в течение последующих 10 мин; позволяет выявить приступ стенокардии и изменения ЭКГ у 10% пациентов.

***Шиллинга* п.** — метод определения количества витамина B_{12}, выделяемого с мочой, основанный на взаимодействии цианкобаламина с радиоактивным изотопом кобальта с последующей регистрацией связанной метки.

Пробанд (нем. *Proband*) — лицо, с которого начинается составление родословной при генеалогическом анализе.

Провал лейкемический — отсутствие в периферической крови переходных форм между бластными клетками и зрелыми лейкоцитами. Характерно для острого лейкоза.

Прогения — выступающая нижняя челюсть.

Прогестины. К п. относится прогестерон (4-прегнен-3,20-дион), синтезируемый клетками жёлтого тела яичника в лютеиновую стадию овариально-менструального цикла, а также клетками хориона при наступлении беременности. В надпочечнике практически полностью — промежуточный продукт. Гидроксилирование п. и образующегося из него 17-гидроксипрогестерона (реакцию катализирует 21-гидроксилаза и далее 11β-гидроксилаза) приводит к образованию кортизола и кортикостерона. Из 17-гидроксипрогестерона формируется слабый андроген андростендион (4-андростен-3,17-дион). Стимулируют синтез п. лютропин и ХГТ. Дефект рецептора п. приводит к отсутствию характерных для секреторной фазы менструального цикла изменений эндометрия.

Прогнатия — выдвинутая вперёд верхняя челюсть.

Пролактин. Ген *PRL* (176760, 6p22.2–p21.3) кодирует полипептид, имеющий сходство аминокислотных последовательностей с СТГ и хорионическим соматомаммотрофином (плацентарный лактоген). Синтез п. происходит в ацидофильных аденоцитах (лактотрофы) передней доли гипофиза. Количество лактотрофов составляет не менее трети всех эндокринных клеток аденогипофиза. При беременности объём передней доли удваивается за счёт увеличения числа лактотрофов и их гипертрофии. **Регуляторы экспрессии.** Пролактиностатин *подавляет* секрецию п., дофамин *ингибирует* синтез и секрецию п., тиролиберин *стимулирует* секрецию п. из лактотрофов, стимуляция соска и околососкового поля, а также различные стрессы *увеличивают* секрецию п. **Функции.** · Лактация. Главная функция п. — регулирование функции молочной железы. · Опухоли аденогипофиза. Гиперсекреция п. — один из важных симптомов аденом гипофиза (около половины всех гипофизарных аденом секретирует п.). **Рецептор п.** Ген *PRLR* (176763,

5p13–p12) кодирует мембранный полипептид семейства цитокиновых рецепторов. Гены рецепторов гормона роста и п. происходят из общего предшественника и расположены рядом в хромосоме. Рецептор пролактина *также связывает* СТГ, что объясняет лактогенный эффект при гиперсекреции соматотрофина (например, при акромегалии). **Патология**. Гиперсекреция п. приводит к разным нарушениям. Симптоматика. · Женщины: менструальные нарушения и галакторея (синдром галактореи–аменореи). · Мужчины: галакторея, импотенция и снижение либидо. · Дети. Задержка полового созревания. · Дефицит п. может стать причиной послеродовой недостаточной лактации.

Пролактиностатин, см. «Гонадолиберин».

Пролежень (*decubitus*) — некроз мягких тканей (кожи с подкожной клетчаткой, слизистой оболочки, стенки полого органа или кровеносного сосуда и др.), возникающий вследствие ишемии, вызванной продолжительным непрерывным механическим давлением на них. ⇔ гангрена декубитальная.

Пролин-энкефалин (проэнкефалин): Tyr–Gly–Gly–Phe–Pro.

Промежуточные нити (филаменты) состоят из белков, специфичных для определённых клеточных типов (табл. п-13), имеют диаметр 8–11 нм. П.н. создают внутриклеточный каркас, обеспечивают упругость клетки, поддерживают упорядоченность расположения компонентов цитоплазмы. Иммуноцитохимические реакции с АТ конкретных типов п.н. нашли применение в цитодиагностике генеза опухолей.

Таблица п-13. Белки промежуточных филаментов различных клеток

Белок	Локализация	Функции
Цитокератин	Эпителиальные клетки	Создают тянущее усилие, взаимодействуют с десмосомами. Маркёры опухолей эпителиального происхождения
Десмин	Клетки мышечных тканей	Образуют каркас клетки, взаимодействуя с миофибриллами и миофиламентами Маркёры опухолей мышечного происхождения
Виментин	Клетки мезенхимного генеза	Маркёры опухолей соединительной ткани
Глиальный фибриллярный кислый белок	Астроциты	Маркёры астроцитом
Белки нейрофиламентного триплета	Нейроны	Поддерживают структуру и форму отростков нейрона
Ламины A, B и C	Ядерная пластинка	Организуют ядерную пластинку и лежащий около неё хроматин

Проопиомеланокортин. Экспрессия полицистронного гена п. *POMC* (176830, 2p25) приводит к синтезу и секреции ряда пептидов (АКТГ, β- и γ-липотропины, α-, β- и γ-меланотропины (меланокортины), β-эндорфин, АКТГ-подобный пептид), из которых гормональная функция установлена для АКТГ и меланотропинов; функции остальных пептидов изучены недостаточно. См. также «Кортикотропин».

Пропердин — белок сыворотки крови из группы глобулинов, обладающий бактерицидными и вируснейтрализующими свойствами. Относят к естественным (врождённым) факторам иммунитета.

Простагландины (Пг, от англ. *prostate gland*, предстательная железа). **1.** Биологически активные эндогенные алифатические кислоты, увеличивают проницаемость сосудистой стенки, влияют на сократимость ГМК сосудов и бронхов, изменяют порог болевой чувствительности; **2.** Производные полиненасыщенной арахидоновой кислоты, образуемые при её окислении циклооксигеназой. Известно 10 Пг, участвующих в регуляции многих функций организма (поддержание гемостаза, регуляция тонуса ГМК, секреция желудочного сока, при родах, поддержание иммунного статуса и т.д.); развитие ряда патологических состояний также связано с действием п. (воспаление, бронхиальная астма, рост опухолей). Так, $ПгЕ_2$ является мощным пирогеном и модулятором метастазирования раковых клеток.

Простациклин — $ПгI_2$, образуемый клетками эндотелия по циклооксигеназному пути окисления арахидоновой кислоты; ингибирует агрегацию тромбоцитов, в связи с чем применяется в клинике при проведении операций с искусственным кровообращением; вызывает расслабление ГМК сосудов

Пространство *мёртвое*. Анатомически: объём воздуха в дыхательных путях, следующий за объёмом воздуха, заполняющего альвеолы для обмена O_2 и CO_2 с лёгочной капиллярной сетью. Не участвует в газообмене (около 30% от ДО). Физиологическое «п.м.» — объём воздуха, поступающего в слабо либо неперфузируемые участки зон газообмена. См. также «Объём дыхательный».

Протеин S — витамин К-зависимый плазменный белок, препятствующий тромбообразованию, действующий как кофактор активированного белка С.

Протеин С — витамин К-зависимый плазменный белок, ингибирующий свёртывание крови путём ферментативного расщепления факторов V и VIII, регулируя таким образом образование внутрисосудистого тромба.

Протеиноз лёгких альвеолярный — редкое заболевание, характеризующееся массивным накоплением в альвеолах комплексов, богатых фосфолипидами и белками, с небольшим воспалительным клеточным экссудатом.

Профузный — обильный, сильный (о кровотечении, поносе и так далее).

Процессинг. **1.** Процесс расщепления поглощённого макрофагом Аг на фрагменты для последующего их представления на поверхности макрофага в связи с Аг МНС I или МНС II. **2.** Процесс созревания, преобразования, перестройки, модификации; чаще всего в отношении молекул. **3.** *В широком смысле* последовательность событий, связанных с Аг с момента его поступления в организм до выработки к нему АТ.

РНК п. («созревание» РНК) — процесс превращения первичного РНК-транскрипта в молекулу зрелой мРНК путём удаления интронов и полиаденилирования.

Псевдогермафродитизм — состояние, при котором индивидуум является представителем одного из полов (т.е. генотипа XX или XY), обладающим либо яичками (мужской п.), либо яичниками (женский п.), несмотря на то что имеет вторичные половые признаки обоих полов ⇔ ложный гермафродитизм. См. «Нарушения половой дифференцировки».

Псевдогиперальдостеронизм (псевдоальдостеронизм) — синдром, развивающийся при приёме некоторых ЛС (карбеноксолон, препараты лакричника) и напоминающий гиперальдостеронизм (артериальная гипертензия, гипокалиемия). См. также «Синдром *Лея*».

Псевдогипертензия артериальная — завышенные результаты (на 98/49 мм рт.ст.) измерения АД на плечевых артериях у пожилых пациентов, связанные с выраженной ригидностью стенок (вплоть до склероза) артерий.

Псевдоподагра — острый моно- или олигоартрит, поражающий преимущественно крупные суставы нижних конечностей, обусловленный выпадением из синовиальной жидкости кристаллов пирофосфата кальция с последующим развитием синовита, хондрокальциноза и артроза. Проявляется подагроподобными приступами болей и припухлостью суставов.

Психоз. **1**. Психическое расстройство, приводящее к грубому искажению и дезорганизации психических способностей личности, эмоциональных реакций и способности распознавания действительности, общения с окружающими. Пп. делят на две большие группы в зависимости от генеза: одни связаны с органическими мозговыми синдромами, другие — с функциональными изменениями. **2**. Общий термин для любой формы так называемых душевных болезней и наиболее общих форм шизофрении. **3**. Острое расстройство эмоциональной сферы и поведения.

Псориаз — хронический воспалительный дерматоз, поражающий до 2% населения; характеризуется гиперпролиферацией кератиноцитов и воспалением с инфильтрацией ткани активированными Т-хелперами, полиморфноядерными лейкоцитами, клетками *Лангерханса* и макрофагами с активным выделением медиаторов воспаления; связь псориаза с определёнными аллелями HLA подтверждает гипотезу о его аутоиммунном генезе, 20-кратное увеличение риска возникновения псориаза установлено у носителей HLA-Cw6; при п. усиливается экспрессия нескольких низкомолекулярных белков, один из которых назван псориазином (M_r 11 кД), белок содержит Ca^{2+}-связывающую последовательность и близок белку S100.

Птеригии (крыловидные складки) — вертикальные кожные складки на боковых поверхностях шеи.

Птоз — опущение или выбухание органа; опущение верхнего века.

Пузырный занос (*mola hydatidosa*) — заболевание беременной женщины, характеризующееся превращением ворсин хориона в пузырьки с прозрачным содержимым, в результате чего нарушается обмен веществ между организмами матери и плода; обычно приводит к гибели плода. ⇔ хорионаденома.

Пульс — ритмическое расширение артерий, вызываемое увеличенным прохождением крови через сосуды при сокращении сердца.

***Корригэна* п.** — тип подскакивающего п. при аортальной регургитации или периферическом расширении артерий, характеризующийся оборванным подъёмом и быстрым спадом.

Парадоксальный п. — увеличение нормальных колебаний пульсового объёма во время дыхания. П. становится слабее во время вдоха и сильнее — во время выдоха. П.п. характерен для сдавливающего перикардита, астматического статуса, выпота в перикард.

Подскакивающий п. — п. с сильным импульсом, но с немедленным спадением, характерный для аортальной недостаточности. ⇔ пушечного ядра п. ⇔ *Корригэна* п.

Пурпура — состояние, характеризующееся кровоизлияниями в кожу, проявление которых зависит от типа п., длительности процесса и от остроты начала; цвет сначала красный, постепенно темнеющий до пурпурного и затем блекнущий до коричневато-желтого и обычно исчезающий; цвет остаточной постоянной пигментации в значительной степени зависит от типа нерассосавшегося пигмента вышедшей из сосудов крови; выход крови из сосудов может происходить также в слизистые оболочки и внутренние органы.

Идиопатическая тромбоцитопеническая п. (ИТП) — заболевание неясной этиологии, характеризующееся развитием тромбоцитопении и геморрагического синдрома. Чаще всего разрушение тромбоцитов обусловлено аутоиммунным про-

цессом, спровоцированным каким-либо инфекционным агентом или приёмом ЛС. Преобладающий возраст — до 14 лет. Преобладающий пол — женский.

Патогенез. Экзогенные агенты (например, вирус, ЛС, в том числе вакцины) оседают на тромбоцитах больного, индуцируя их фагоцитоз мононуклеарами. Также в результате иммунного процесса происходит подавление мегакариоцитарного ростка костного мозга.

Проявления. · Острое начало с геморрагического синдрома. Возможно повышение температуры тела до субфебрильных значений. · Петехиально-экхимозная сыпь, локализованная на ягодицах, внутренней поверхности бёдер, груди, лице. · Положительный симптом *щипка* возможен и в стадии клинической ремиссии. · Кровотечения из слизистых оболочек. Наиболее часто возникает интенсивное носовое кровотечение; у девочек пубертатного возраста — маточные кровотечения. · Внутренние кровотечения в ЖКТ, ЦНС наблюдают крайне редко.

Лечение

Лекарственная терапия. · При кровотечениях — дицинон (этамзилат), кислота аминокапроновая, андроксон, гемостатические средства для местного применения, при интенсивных носовых кровотечениях — тампонада носа. При маточных кровотечениях — окситоцин (по назначению гинеколога). · Антигистаминные препараты. · Витамин B_{15} (пангамовая кислота), элеутерококк. · Глюкокортикоиды, например преднизолон. · Иммуносупрессивная терапия — эффективность сомнительна. · Альтернативные препараты. Интрон (рекомбинантный ИФН) — при хроническом течении. Препарат дает много побочных эффектов. · Внутривенные инфузии IgG — новый и эффективный метод, способствующий увеличению числа тромбоцитов при остром приступе. АТ блокируют Fc-рецепторы фагоцитов, играющих важную роль в антитромбоцитарных цитотоксических реакциях; этот способ приобрёл популярность в качестве предоперационной подготовки у больных ИТП, требующих хирургического вмешательства. Новый метод терапии рефрактерной ИТП, давший обнадёживающие предварительные результаты, — плазмаферез через колонку с протеинами стафилококков.

Хирургическое лечение — спленэктомия — показано при хронической форме с тяжёлыми кровотечениями при безуспешной консервативной терапии. Излечение при спленэктомии происходит не всегда.

Осложнения. · Кровоизлияния в ЦНС · Выраженная постгеморрагическая анемия.

Синонимы. Болезнь *Верльгофа* (*Верльхофа*), п. геморрагическая, тромбопеническая п., тромбоцитопеническая п. *В отечественной практике* — общее название группы болезней, характеризующихся тромбоцитопенией и проявляющихся геморрагическим синдромом (например, болезнь *Верльхофа*); в том числе аутоиммунная тромбоцитопеническая п.

Тромботическая тромбоцитопеническая п. — заболевание [ρ, *274150], характеризующееся геморрагическим синдромом в виде кожных геморрагий и повышенным тромбообразованием, приводящим к ишемии внутренних органов. Преобладающий возраст — 40–60 лет. Преобладающий пол — женский (10:1). Лечение: инфузии свежезамороженной плазмы, плазмаферез, глюкокортикоиды, антиагреганты (эффективность не доказана). Синонимы: *Мошкович* болезнь, акроангиотромбоз тромбоцитопенический, микроангиопатия тромботическая, *Мошкович–Сингера–Симмерса* синдром, п. тромботическая, п. тромбоцитопеническая тромбогемолитическая.

***Шёнляйна–Геноха* п.** — геморрагический васкулит мелких сосудов, характеризующийся симметричными геморрагическими высыпаниями, артритом, болями

в животе и нефритом. Различают кожную, кожно-суставную, почечную, абдоминальную и смешанную формы заболевания. Частота — 14 на 100 000 населения. Преобладающий возраст — до 20 лет (40% пациентов). Преобладающий пол — мужской (2:1). **Этиология**. · Эндогенные факторы: наличие хронических очагов инфекции, хроническая сенсибилизация · Экзогенные факторы: острая вирусная, бактериальная инфекции (чаще ОРВИ, скарлатина), пищевые аллергены, укусы насекомых, ЛС, в том числе иммунные препараты (вакцины, иммуноглобулины и т.д.). **Патогенез**. В основе патогенеза лежит иммунокомплексное воспаление. В состав иммунных комплексов, оседающих на стенках мелких сосудов, входят АТ класса IgA. Фиксация иммунных комплексов на стенках сосудов вызывает внутрисосудистую гиперкоагуляцию. Тромбообразование нарушает микроциркуляцию. Повышение проницаемости поражённой сосудистой стенки приводит к геморрагическому синдрому. Наиболее часто поражаются почечные, брыжеечные и кожные сосуды. **Осложнения**: почечная недостаточность, кишечное кровотечение, перфорация кишки. **Синонимы**: васкулит геморрагический, капилляротоксикоз, п. анафилактоидная, п. анафилактическая, п. геморрагическая *Геноха*.

Пустула — морфологический элемент кожной сыпи — пузырёк, наполненный гноем.

Пучок (см. рис. п-02).

***Бахмана* п.** начинается от синусно-предсердного узла, часть волокон расположена между предсердиями (межпредсердный пучок к ушку левого предсердия), часть волокон направляется к предсердно-желудочковому узлу (передний межузловой тракт).

***Венкебаха* п.** начинается от синусно-предсердного узла, его волокна направляются в левое предсердие и к предсердно-желудочковому узлу (средний межузловой тракт).

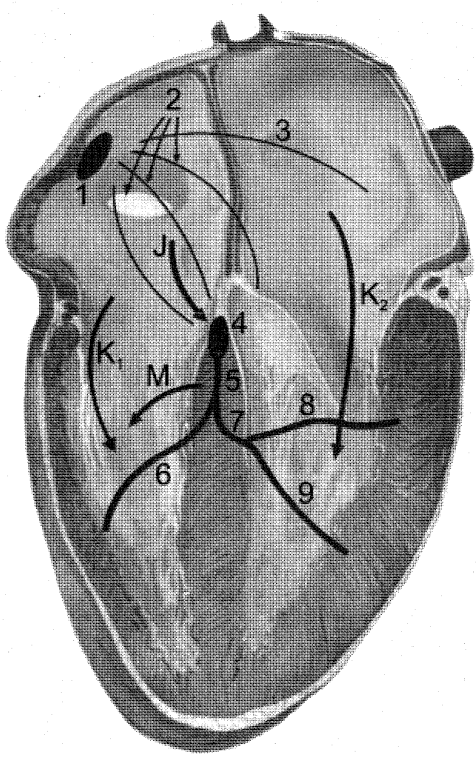


Рис. п-02. Дополнительные проводящие пути сердца. 1 — синусно-предсердный узел, 2 — межузловые проводящие пути, 3 — пучок *Бахмана*, 4 — АВ-соединение, 5 — пучок *Хиса*, 6 — правая ножка пучка *Хиса*, 7 — левая ножка пучка *Хиса*, 8 — передняя ветвь левой ножки пучка *Хиса*, 9 — задняя ветвь левой ножки пучка *Хиса*; K_1 и K_2 — пучки *Кента*, J — пучок *Джеймса*, M — пучок *Махейма*.

***Джеймса* п.** соединяет одно из предсердий с АВ-соединением или проходит внутри этого соединения, по этому пучку возбуждение может преждевременно распространиться на желудочки. П. *Джеймса* важен для понимания патогенеза синдрома *Лауна—Генона—Ливайна*. Более быстрое распространение импульса при этом синдроме через дополнительный проводящий путь приводит к укорочению интервала *P—R* (*P—Q*), однако расширения комплекса *Q—R—S* нет, поскольку возбуждение распространяется от АВ-соединения обычным путём.

***Кента* п.** — дополнительное предсердно-желудочковое соединение — аномальный п. между левым предсердием и одним из желудочков. Этот п. играет важную роль в патогенезе синдрома *Вольффа—Паркинсона—Уайта*. Более быстрое распространение импульса через этот дополнительный проводящий путь приводит к: **1)** укорочению интервала *P—R* (*P—Q*); **2)** более раннему возбуждению части желудочков — возникает волна Δ, обусловливающая расширение комплекса *Q—R—S*.

***Махейма* п.** (атриофасцикулярный тракт). Патогенез синдрома *Махейма* объясняется наличием дополнительного проводящего пути, связывающего п. *Хиса* с желудочками. При проведении возбуждения через п. *Махейма* импульс распространяется через предсердия к желудочкам обычным путём, а в желудочках часть их миокарда возбуждается преждевременно в связи с наличием дополнительного проводящего пути. Интервал *P—R* (*P—Q*) при этом нормальный, а комплекс *Q—R—S* уширен из-за волны Δ.

Рабдомиолиз — острая патология скелетных мышц, сопровождающаяся их некрозом.

Расстройства. В подстатьях приведены лишь дефиниции (характеристика рр. содержится, например, в «2000 болезней от А до Я». Справочник-путеводитель. — М.: *ГЭОТАР*, 1998, 1999, 2000, 2001])

Биполярное р. начинается, как правило, с депрессии и характеризуется развитием по меньшей мере одного маниакального эпизода (мания — состояние, характеризующееся сочетанием повышенного настроения с увеличением психической и двигательной активности).

Бредовое р. — психическое р., при котором первичный и доминирующий симптом — бред, не обусловленный приёмом психоактивного вещества, соматическим или неврологическим заболеванием.

Генерализованное тревожное р. — хроническая (более 6 мес) тревога по поводу различных жизненных обстоятельств (необоснованная тревога по поводу возможного несчастья с ребёнком, финансового благополучия и т.д.).

Депрессивное р. — состояние, характеризующееся сочетанием подавленного настроения, снижением психической и двигательной активности с вегетативными реакциями.

Диссоциативные р. — группа психических р., характеризующихся бессознательным расщеплением психических процессов на отдельные составляющие, что ведёт к нарушению целостности личности. Р. не обусловлены соматическими, неврологическими заболеваниями, воздействием психоактивного вещества, не являются частью другого психического р.

Контроля над побуждениями р. — группа психических р., характеризующихся периодической неспособностью противостоять импульсивным желаниям совершать опасные для себя и окружающих действия. Р. не обусловлены приёмом психоактивного вещества, соматическим, неврологическим заболеванием или другим психическим р.

Личности р. — длительные и стойкие нарушения различных сфер психической деятельности, проявляющиеся дезадаптивными моделями поведения и не свя-

занные с соматическими, неврологическими или психическими заболеваниями. Пациенты оценивают своё поведение как нормальное и правильное.

Настроения р. — р., при которых основное нарушение заключается в изменении аффекта или настроения в сторону подъёма (мания) или угнетения (депрессия), сопровождающемся изменением общего уровня активности. Депрессивные и маниакальные состояния могут возникать при многих соматических, практически при всех психических заболеваниях, а также быть вызваны ЛС (например, наркотическими анальгетиками, антигипертензивными, противоопухолевыми, седативными, противопаркинсоническими препаратами, антибиотиками, нейролептиками, глюкокортикоидами).

Обсессивно-компульсивное р. характеризуется постоянно возникающими обсессиями (навязчивые мысли, фантазии, сомнения, страхи) и компульсиями (навязчивые побуждения или действия), осознаваемыми пациентами как проявления болезненного состояния и воспринимаемыми с чувством сильного внутреннего сопротивления.

Паническое р. характеризуется острыми непродолжительными приступами выраженной тревоги (паники), часто в сочетании с агорафобией.

Посттравматическое стрессовое р. — р., возникающее в результате пребывания в экстремальных ситуациях (катастрофы, боевые действия, пытки, изнасилование и др.) и характеризующееся повторными эпизодами переживания обстоятельств этой ситуации, снижением уровня эмоционального реагирования и дисфорическим возбуждением.

Связанные с употреблением психоактивных веществ р. Наркомания (токсикомания) — болезнь (зависимость), вызванная систематическим употреблением психоактивных веществ и проявляющаяся психической, а иногда и физической зависимостью от этих веществ.

Соматоформные р. — группа р., характеризующихся постоянными жалобами пациента на нарушение своего состояния, напоминающее соматическое заболевание; при этом не обнаруживают какого-либо патологического процесса, объясняющего их возникновение. Р. не обусловлены другим психическим заболеванием или злоупотреблением психоактивных веществ. Если у пациента имеется соматическое заболевание, данные истории болезни, соматического обследования и лабораторных анализов не могут объяснить причину и выраженность жалоб. Симптомы не придумывают намеренно, в отличие от искусственно демонстрируемых расстройств и симуляции.

Тревожные р. — группа психических нарушений с преобладанием в клинической картине иррациональных и необоснованных тревожных состояний, сопровождающихся разнообразными соматическими симптомами и социально-трудовой дезадаптацией. Пациенты осознают иррациональность и необоснованность своих переживаний (для детей осознание нехарактерно). Р. не обусловлены воздействием психоактивного вещества, соматическим или неврологическим заболеванием.

Фобические р. характеризуются навязчивым, необъяснимым или преувеличенным страхом перед какими-либо предметами, ситуациями или физиологическими проявлениями, которые по существу не могут быть причиной страха и тревоги. Объектом страха могут быть любые явления обыденной жизни.

Расщелина позвоночника (*spina bifida*) — неполное закрытие позвоночного канала.

Рахит характеризуется костными нарушениями, вызванными недостаточной минерализацией остеоида (формирующийся межклеточный матрикс кости). Не полностью минерализованная костная ткань дефектна, при росте перестраивающаяся кость изгибается и скручивается. **Варианты р.** связаны с недостаточностью

витамина D в результате сниженного его поступления и всасывания или дефектов метаболизма либо вследствие недостаточного количества кальция и фосфатов для минерализации костей.

Алиментарный р. Недостаточное поступление витамина D приводит к пониженному всасыванию кальция в кишечнике. Гипокальциемия стимулирует секрецию ПТГ, вызывающего повышенное вымывание кальция из костей и уменьшенную реабсорбцию фосфатов в почечных канальцах.

Нарушения метаболизма витамина D.

Витамин D-зависимый р. обусловлен недостаточностью 1α-гидроксилазы, превращающей кальцидиол в кальцитриол (см. ниже «Рахит наследственный»).

Хроническая болезнь почек. Один из факторов развития почечной остеодистрофии (сочетание остеопороза, фиброзного остеита, рахита, хронической почечной недостаточности) — сниженная активность 1α-гидроксилазы в почках.

Хронические заболевания печени (например, атрезия жёлчных ходов и холестазы другой этиологии) могут приводить к рахиту из-за ухудшения всасывания в кишечнике жирорастворимых витаминов D или дефицита 25-гидроксилирования в печени.

Длительная противосудорожная терапия. Фенобарбитал и фенитоин вызывают ускорение метаболизма кальцидиола и могут привести к р.

Недостаточность минералов.

Х-сцепленная гипофосфатемия (семейная гипофосфатемия). Первичное расстройство — дефект почечных канальцев, приводящий к потере фосфатов.

Недоношенных р. (метаболическое заболевание костей недоношенных младенцев). Недоношенные грудные дети имеют пониженную минерализованность костей, так как кальций и фосфор поступают в организм плода лишь в последнем триместре внутриутробного развития.

Рахит наследственный. Выделены две формы: тип I и тип II (дефекты рецептора витамина D).

· Тип I — недостаточность 1α-гидроксилазы кальцидиола (25-гидроксихолекальциферол 1α-гидроксилаза, КФ 1.14.13.13 [кальцидиол 1-монооксигеназа], *264700; фермент превращает при участии O_2 и НАДФН кальцидиол в кальцитриол, ρ) приводит к дефициту витамина D (витамин D-зависимый р.). Клиническая картина: миопатии, мышечная слабость, остеомаляция, р., переломы, тетания, дефекты эмали зубов, задержка роста, вторичный гиперпаратиреоз, алопеция. Лабораторно: гипокальциемия (дефект всасывания кальция в кишечнике), гипофосфатемия; увеличение содержания ПТГ и щелочной фосфатазы. Лечение: препараты витамина D.

· Тип II (содержание кальцитриола нормально или увеличено) — дефекты на уровне взаимодействия рецепторов витамина D (ген *VDR*) и кальцитриола (ρ; гетерогенное).

Рахит раннего детского возраста возникает вследствие дефицита витамина D и характеризуется изменениями костной ткани с развитием деформаций скелета. У взрослых подобное патологическое состояние называют остеомаляцией.

Этиология. · Эндогенные причины. † Усиление процессов костеобразования в результате нарушения эндокринной регуляции. † Нарушение метаболизма витамина D вследствие врождённой неполноценности ферментных систем ЖКТ, печени, почек. † Высокая скорость ремоделирования и роста скелета. · Экзогенные. † Алиментарные факторы — искусственное вскармливание, отсутствие профилактического введения витамина D. † Недостаток ультрафиолетового облучения.

Факторы риска. · Токсикозы беременности, экстрагенитальная патология. · Недоношенность. · Длительное применение противосудорожных препаратов, глюкокортикоидов. · Частые заболевания в грудном возрасте. · Заболевания ЖКТ.

Патогенез. Патофизиологические процессы, вызванные гипокальциемией в результате недостаточности витамина D и его метаболитов. · Активизация паращитовидных желёз и гиперпродукция ПТГ. · ПТГ — синергист кальцитриола: † мобилизует выведение кальция из костей, † нарушает всасывание солей кальция и фосфора в кишечнике, † снижает реабсорбцию фосфатов и аминокислот в почечных канальцах. · Возникают гипофосфатемия, метаболический ацидоз, нарушение остеогенеза. † Гипофосфатемия компенсаторно приводит к освобождению фосфора из органических соединений (фосфатиды миелиновых оболочек нервных стволов, аденозинфосфорных кислот мышц). Демиелинизация приводит к преобладанию процессов возбуждения, сменяющихся реакциями торможения. Нарушение энергетического обмена в мышцах снижает их тонус. † Ацидоз приводит к нарушению углеводного обмена и расстройству микроциркуляции, что вызывает функциональные, а затем морфологические изменения внутренних органов. † Остеогенез. Вымывание солей кальция и фосфора из костей приводит к остеопорозу и остеомаляции. Процесс минерализации костей замедлен, нарушена резорбция хряща, утолщение костной ткани в точках роста (гиперплазия остеоидной ткани). Возникают искривление костей, замедление их роста.

Лечение

Диета. · По возможности естественное вскармливание. · Прикормы следует вводить на месяц раньше. · Количество соков удваивают. · Обязательные продукты — яичный желток, рыбий жир, икра, сливочное масло, печень, мясо.

Лекарственная терапия: витамин D, ультрафиолетовое облучение, препараты кальция, калия, магния, витаминотерапия, массаж, лечебная физкультура.

Осложнения: стойкие деформации костей, патологические переломы, остеомиелит, почечная недостаточность, почечно-канальцевый ацидоз, судорожный синдром.

Реакция

Грегерсена р., см. «Проба бензидиновая».

Иммобилизации бледной трепонемы р. (РИБТ) — метод выявления сифилиса; при наличии АТ, отличных от *вассерманновских*, имеющихся в сыворотке больного сифилисом, в присутствии комплемента сыворотка больного вызывает иммобилизацию подвижной *Treponema pallidum*, полученной из яичек кролика, заражённого сифилисом.

***Перлса* р.** — метод обнаружения пигментов, содержащих железо в форме окисных соединений; основан на образовании берлинской лазури при обработке смесью соляной кислоты и раствора жёлтой кровяной соли.

Полимеразная цепная р. (ПЦР) — метод циклического синтеза *in vitro* огромного числа копий строго определённого участка ДНК длиной от десятков до нескольких тысяч пар оснований.

фон ***Вассерманна* р.** — комплементфиксирующая проба, используемая при диагностике сифилиса.

ШИК-р. — реакция обнаружения оснований *Шиффа* после окисления перйодной кислотой.

Регенерация — восстановление утраченной или повреждённой дифференцированной структуры. Различают физиологическую р. и репаративную р. Когда говорят

о р. тканей, имеют в виду р. клеток и клеточных типов. Процессы р. обеспечивают возмещение клеток и/или их отдельных структурных элементов взамен погибших, повреждённых или закончивших свой жизненный цикл. Дополнительно выделяют р. внутриклеточных структур: проявляется восстановлением органелл — митохондрий, пероксисом, эндоплазматической сети и других — вместо повреждённых или погибших.

Физиологическая р. — естественное обновление структуры. В ходе жизнедеятельности на смену гибнущим клеткам приходят новые. В ф.р. участвуют клетки всех обновляющихся популяций и образуемые ими тканевые структуры. Так, на смену закончившим жизненный цикл эпителиоцитам слизистой оболочки ЖКТ постоянно приходят новые клетки.

Репаративная р. — образование новых структур вместо повреждённых и на месте повреждённых. Признак р.р. — появление многочисленных малодифференцированных клеток со свойствами эмбриональных клеток зачатка регенерирующего органа или ткани. При р.р. какой-то структуры реконструируются процессы развития этой структуры в раннем онтогенезе. Например, формирование зрелой костной ткани на месте перелома кости протекает так же, как и при энхондральном остеогенезе.

Регургитация. **1.** Поток в обратном направлении (например, крови при недостаточности клапана сердца). **2.** Обратный выброс содержимого желудка в малых количествах — отрыжка.

Ренин — протеаза, синтезируемая в околоклубочковом комплексе; секретируется в кровь, субстрат — ангиотензиноген, от которого р. отщепляет декапептид ангиотензин I. **Регуляция синтеза и секреции р.**: опосредуемая β-адренорецепторами симпатическая иннервация (стимуляция секреции р.), ангиотензины (по принципу отрицательной обратной связи), рецепторы *плотного пятна* (регистрация содержания NaCl в дистальных канальцах нефрона), барорецепторы в стенке приносящей артериолы почечных телец.

Репарация ДНК. Поддержание постоянства генетического материала обеспечивается двояко: высокоточным механизмом копирования нуклеотидных последовательностей ДНК (репликация) и системой исправления ошибок (репарация). При дефектах р. развиваются анемия *Фанкони*, пигментная ксеродерма, трихотиодистрофия, синдромы *Блума*, *Луи-Бар*, и *Коккейна*. При этих состояниях повышена чувствительность к инсоляции и увеличен риск развития злокачественных заболеваний.

Системы репарации

- Темновая (фотореактивация): удаляются УФ-индуцированные ковалентные связи между смежными основаниями ДНК.
- **Эксцизионная р.**: удаляет неправильно спаренные или повреждённые основания из ДНК с последующим синтезом новой последовательности по неповреждённой цепи. Состоит из 5 этапов, контролируемых множеством генов, кодирующих участвующие в репарации ферменты (эндонуклеазы, экзонуклеазы, ДНК-полимераза, ДНК-лигаза): распознавание дефекта, рассечение повреждённого участка, удаление *ошибочного* олигонуклеотида, синтез ДНК с использованием комплементарной цепи как матрицы, лигирование.
- **Рекомбинационная р.**: для восстановления одной хромосомы используется материал гомолога.

Рестриктаза (рестрикционная эндонуклеаза) — фермент бактериального происхождения, распознающий специфическую нуклеотидную последовательность длиной от 4 до 10 пар оснований и «разрезающий» двунитевую молекулу ДНК в этом месте.

Ретикулоциты — незрелые эритроциты, поступающие в кровоток из костного мозга. Р. содержат рибосомы, митохондрии, комплекс *Гольджи* (при суправитальном окрашивании бриллиантовым крезиловым синим в результате взаимодействия красителя с остатками рибосомной РНК формируется базофильный ретикулярный преципитат ярко-синего цвета). Окончательная дифференцировка в эритроциты происходит в течение 24–48 ч после выхода в кровоток. В норме р. составляют около 1% всех циркулирующих красных клеток крови.

Ретрогнатия — смещение верхней челюсти назад.

Рефлекс — реакция организма на раздражение, осуществляемая при участии нервной системы.

***Ахиллов* р.** — физиологический р.: подошвенное сгибание стопы при ударе молоточком по пяточному (*ахиллову*) сухожилию.

***Ашнера* р.**, см. «Рефлекс глазосердечный».

***Бейнбриджа* р.** — висцеро-висцеральный рефлекс: увеличение частоты и силы сердечных сокращений при повышении давления в устьях полых вен.

***Бехтерева–Менделя* р.** Сгибание пальцев ноги, вызванное постукиванием по тыльной стороне стопы; присутствует при пирамидных расстройствах.

Глазосердечный р. — замедление пульса на 4–8 ударов в 1 мин и снижение АД при надавливании на глазные яблоки; большее замедление указывает на повышенную возбудимость парасимпатической части вегетативной нервной системы. ⇔ *Ашнера* р. ⇔ *Ашнера* феномен ⇔ *Даньини–Ашнера* р. ⇔ окулокардиальный р.

Глоточный р. — сокращение мышц глотки и гортани с возникновением рвоты или кашля при механическом раздражении слизистой оболочки задней стенки глотки.

Зрачковый р. — общее название р., характеризующихся изменением диаметра зрачков (или одного зрачка). Например, **з. болевой р.** — р., проявляющийся расширением зрачков при интенсивном болевом раздражении.

Кремастерный р. (*m. cremaster* — мышца, поднимающая яичко) — подтягивание яичка при штриховом раздражении кожи верхневнутренней поверхности бедра.

Окуловестибулярный р., см. «Проба калорическая».

Ортостатический р. — учащение пульса на 8–12 ударов в 1 мин при изменении положения тела из горизонтального в вертикальное.

Пузырный р. — сокращение жёлчного пузыря при раздражении слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки некоторыми пищевыми раздражителями (например, растительными маслами) или специально вводимыми веществами (например, раствором сульфата магния).

Роговичный р. — смыкание век при прикосновении к роговице.

***Россолимо* р.** (при нарушениях пирамидных путей). **1.** Сгибание пальцев ног, вызванное лёгкими ударами по кончикам пальцев с подошвенной стороны. **2.** Сгибание пальцев кисти при поколачивании по концам пальцев с их ладонной поверхности

***Херинга* р.** — замедление пульса при задержке дыхания на стадии глубокого вдоха; если в положении сидя это замедление превышает 6 ударов в 1 мин, то оно свидетельствует о повышенной возбудимости блуждающего нерва.

Рефлюкс — обратный ток, забрасывание.

Гепатоюгулярный р. — набухание яремных вен при надавливании на застойно увеличенную печень при правожелудочковой недостаточности, обусловленное повышением давления в системе нижней полой вены и в правых отделах сердца. ⇔ *Пастера–Рудо* симптом.

Желудочно-пищеводный р. — см. «р. пищеводный».

Пищеводный р. — р. желудочного содержимого в пищевод. ⇔ гастроэзофагеальный р. ⇔ желудочно-пищеводный р.

Пузырно-мочеточниковый р. — р. содержимого мочевого пузыря в мочеточник. ⇔ пузырно-мочеточниковый р.

Рецептор. 1. Макромолекула на поверхности клетки, в цитоплазме или ядре, специфически связывающая вещества-лиганды (гормоны, Аг, нейромедиаторы, факторы роста, цитокины). **2.** Чувствительное нервное окончание или специализированная клетка (термин ввёл Sherrington).

IgE р. — р., регистрирующий присутствие IgE; различают рр. с низкой (FcεRII/CD23) и высокой (FcεRI) аффинностью; FcεRI экспрессируются в клетках тучных и *Лангерханса*, эозинофильных и базофильных лейкоцитах (опосредуют дегрануляцию содержимого гранул этих клеток); FcεRII найдены на поверхности этих же клеток, а также моноцитов (опосредованный IgE фагоцитоз иммунных комплексов), В-лимфоцитов (часть системы презентации Аг, взаимная адгезия В-клеток), дендритных клеток лимфатических фолликулов (хоминг В-лимфоцитов); растворимые фрагменты FcεRII стимулируют развитие клонов Т- и В-лимфоцитов, а также базофильных лейкоцитов.

Адренергические р. (адренорецепторы) — реактивные элементы эффекторных тканей, значительная часть которых иннервируется адренергическими постганглионарными нервными волокнами симпатической нервной системы; могут быть активированы норадреналином, адреналином и другими адренергическими препаратами, а.р. подразделяют на α- и β-р. в зависимости от типа активирующих (адреномиметики) и блокирующих (адреноблокаторы) агентов. Различают α_1- (постсинаптические в симпатическом отделе вегетативной нервной системы), α_2-р. (пресинаптические в симпатическом отделе вегетативной нервной системы и постсинаптические в головном мозге), β_1- (кардиомиоциты) и β_2-адренорецепторы (другие структуры, иннервируемые симпатическими нервными волокнами). А.р. связаны с G-белками, β-р. обычно активируют, α_2 — ингибируют аденилатциклазу. **Эффекты**, опосредуемые разными а.р.: α_1 (гликогенолиз: *усиление*; ГМК сосудов и мочеполовой системы: *сокращение*); α_2 (ГМК ЖКТ: *расслабление*, липолиз: *подавление*, инсулин, ренин: *подавление секреции*); β_1 (кардиомиоциты: *увеличение силы сокращения*, липолиз: *усиление*; β_2 (инсулин, глюкагон, ренин: *усиление секреции*, ГМК бронхов, ЖКТ, кровеносных сосудов, мочеполовой системы: *расслабление*, печень: *усиление гликогенолиза и глюконеогенеза*, мышцы: *усиление гликогенолиза*.

γ-Аминомасляной кислоты р. ГАМК-рр. подразделяют на $ГАМК_А$- и $ГАМК_В$-р. Через $ГАМК_А$-р. реализуется эффект активации хлорных каналов, а через $ГАМК_В$-р. — увеличение уровня цАМФ. Тормозной эффект ГАМК достигается за счёт увеличения проводимости Cl^- при связывании ГАМК с рр. ($ГАМК_А$-рр.) Рр. — димеры, состоящие из изоформ СЕ 5 классов (α, β, γ, δ, ρ), β-СЕ содержит участок связывания ГАМК. На него оказывают влияние участки связывания бензодиазепинов, барбитуратов, пикротоксина, мусцимола. $ГАМК_А$-рр. опосредуют эффект постсинаптического торможения в 30% синапсов ЦНС.

Ваниллоидные р. присутствуют в периваскулярных афферентных волокнах сосудистой стенки и опосредуют вазодилататорный эффект и секрецию из волокон пептида, связанного с кальцитониновым геном; агонистом является анандамид.

Витамина D_3 р. относится к надсемейству ядерных гормональных рецепторов, активируемых лигандом факторам транскрипции.

Гемопоэза рр. для (факторов) класса 1 — семейство рр., имеющих близкие аминокислотные последовательности внеклеточного домена; включает рр. интерлейкинов, ИФН, колониестимулирующих факторов, пролактина, СТГ.

Глициновый р. — погружённый в мембрану нейронов пентамер из α- и β-СЕ, связывается с глицином в тормозных синапсах ЦНС; прикрепляется к цитоплазматическим микротрубочкам при помощи гефирина.

Глутаминовой кислоты возбуждающие рр. подразделяют на р. N-метил-D-аспартата (NMDA), квисквалата и каината. Р. квисквалата и каината контролируют трансмембранные потоки Na^+ и K^+. *L*-г.к. — главный возбуждающий нейромедиатор в ЦНС.

AMPA р. — разновидность рр. г.к., связывает α-амино- 3-гидрокси-5-метил--4-изоксазол-пропионовую кислоту, участвует в передаче быстрых синаптических сигналов в большинстве возбуждающих синапсов мозга.

NMDA р. (N-метил-D-аспартата р.) — разновидность рр. г.к.; участвует в передаче медленных синаптических ответов в большинстве возбуждающих синапсов мозга, влияет на транспорт Na^+, K^+ и Ca^{2+}. NMDA-р. в нейронах гиппокампа интенсивно изучают для установления механизмов так называемой долговременной потенциации, находящейся, как полагают, в основе обучения и памяти.

Дигидропиридиновый р. — потенциалозависимый р. мембраны Т-трубочек скелетного мышечного волокна, см. «р. рианодиновый».

Дофаминовый р. (дофамина р.) — мембранный белок, лигандом которого являются дофамин, а также его агонисты и антагонисты. Д.р., как и адренергические, относят к мембранным р., связанным с G-белком (активируют либо ингибируют аденилатциклазу). В зависимости от кинетики связывания лигандов различают 4 типа рр. (тип 4 — подтип типа 2): D_1, D_2 и D_3. D_1-р. активируют аденилатциклазу через G_s-белок, а через D_2-рецепторный вход и G_i-белок активность аденилатциклазы подавляется. D_1-р. встречаются в 4 раза чаще, чем D_2-р. И те и другие в большом количестве экспрессируют нейроны лимбической системы и базальных ганглиев. D_3-р. не влияет на активность аденилатциклазы и также сосредоточен в клетках лимбической системы. При шизофрении увеличено количество рр. типа 4, это наблюдение, а также то, что амфетамины могут приводить к развитию шизофреноподобных психозов (нейролептики блокируют эффект амфетаминов, выступая как антагонисты рр. дофамина типа 2), привело к появлению «дофаминовой гипотезы» генеза шизофрении.

Инозитол 1,4,5-трифосфата рр. — семейство мембранных белков (IP_3R1a, IP_3R1b, IP_3R2-4), тетрамеры которых формируют Ca^{2+}-канал в мембране внутриклеточных Ca^{2+}-депо при взаимодействии со вторым посредником (инозитол 1,4,5-трифосфат); модулируются цАМФ-зависимым фосфорилированием.

Каината р. — разновидность рр. глутамата, контролирует трансмембранные потоки Na^+ и K^+, за синтез к.р. отвечает группа генов (GluR5-7, KA-1 и KA-2), имеет отношение к эпилептогенезу и процессу гибели клеток, физиологическая функция неизвестна, но установлено, что к.р. активируются в ходе синаптической передачи.

Каннабиноидов р. связаны с G-белком, экспрессируются преимущественно в ЦНС.

Мембранные р. подразделяют на каталитические, связанные с ионными каналами и оперирующие через G-белок. **Каталитические р.** — трансмембранные белки, наружная часть которых содержит связывающий лиганд участок, а цитоплазматическая часть функционирует как протеинкиназа (тирозин киназа). Так организованы, например, р. инсулина, факторов роста. Эти р. кодируются он-

когенами. **Лиганд-зависимые каналы** подразделяют на две группы: (1) р. *per se* — канал (например, н-холинорецепторы, р. глицина, ГАМК и глутаминовой кислоты); (2) р. влияет на проницаемость ионных каналов через *вторые посредники* (например, адренорецепторы, м-холинорецепторы, р. серотонина, дофамина). **Рецепторы, связанные с G-белком**. Система *второго* посредника (через G-белки) передаёт сигнал от р. к находящемуся в связи с мембраной эффектору (например, ионный канал, фермент).

Мускариновые рр., см. «р. холинергические».

Некроза опухолей фактора рр. Различают рр. двух типов: (TNF-R55 и TNF-R75), TNF-R55 экспрессируют разные типы клеток (включая злокачественные), TNF-R75 имеют преимущественно миелоидные и лимфоидные клетки (*в особенности* активированные Т- и В-лимфоциты).

Опиатные рр. — рр. нервных клеток, способные связывать морфин; расположены вдоль *сильвиева* водопровода.

Опиоидные рр. (эндорфинов и энкефалинов рр.) подразделяют на μ_1 и μ_2 (сенсомоторная интеграция, аналгезия), δ (двигательная интеграция, когнитивная функция), κ_1 и κ_2 (регуляция водного баланса, аналгезия, пищевое поведение).

Ретиноидов рр. — рр. семейства ядерных гормональных рецепторов, различают рр. типа RAR (**r**etinoic **a**cids **r**., RARα, RARβ, RARγ и множество их изоформ — специфически связывают all-*trans*-ретиноевую кислоту) и RXR (X-r., RXRα, RXRβ, RXRγ — связывают 9-*cis*-ретиноевую кислоту).

Рианодина р. Идентифицированные при помощи алкалоида рианодина рр. (4 рр. формируют мембранный кальциевый канал), регулирующие выброс Ca^{2+} из внутриклеточных депо Ca^{2+} (саркоплазматический ретикулум); рр. активируют рианодин и кофеин; различают 3 типа (изоформы) рр.

Сиротские рр. относятся к семейству ядерных р., лиганд или биологические функции которых остаются известными не полностью; идентифицировано около 40 с.рр., кодируемых различными генами. Стратегия «реверсной эндокринологии» (путём клонирования с.рр. и поиска их естественных и/или синтетических лигандов) позволила установить новые сигнальные пути для ретиноидов, жирных кислот, эйконазоидов, стероидов; идентифицированы активируемые пролифератором р. пероксисом (PPARs), Х-р. печени (LXRs), Х-р. прегнана (PXR), андростана р. (CAR), Х-р. фарнезоидов (FXR), Х-р ретиноидов. (RXR).

Стероидных гормонов рр. — цитоплазматические и ядерные рр., лигандами которых являются стероидные гормоны; конечный эффект состоит в изменении спектра транскрибируемых генов, некоторые рр. — онкопротеины (например, *erbA*).

Тиреоидных гормонов р. — рр. семейства ядерных гормональных р., лигандзависимые транскрипционные факторы, специфически связываются с T_3 и T_4, различают TRα и TRβ; дефекты TRβ вызывают нарушение калиевой проницаемости во внутренних волосковых клетках.

N-формилметионилпептидов р. Связывание с этими р. их лигандов приводит к активации нейтрофилов (их дегрануляция, образование супероксидных радикалов). Стимуляция р. N-формилметионилпептидов приводит к активации фосфолипазы С и увеличению уровня вторых посредников диацилглицерина и инозитолтрифосфата, которые активируют протеинкиназу С и мобилизуют Ca^{2+} из внутриклеточных депо.

Холинергические рр. (холинорецепторы). Мембранный р., чувствительный к ацетилхолину, представлен белковыми макромолекулами нескольких типов. Различают мускариновые х. (м-холинорецепторы), преимущественно расположенные в эффекторных клетках, иннервируемых постганглионарными холинерги-

ческими (парасимпатическими) волокнами, и никотиновые х. (н-холинорецепторы), локализованные в скелетной мышце, ганглиях вегетативной нервной системы и хромаффинных клетках мозговой части надпочечников. В свою очередь н-холинорецепторы подразделяют на $н_1$- (нейроны ганглиев вегетативной нервной системы и хромаффинные клетки мозговой части надпочечников) и $н_2$-холинорецепторы (волокна скелетной мышцы). м-Холинорецепторы также подразделяют на несколько типов. Наиболее изучены $м_1$- (нейроны вегетативной нервной системы, полосатое тело, кора больших полушарий, гиппокамп) и $м_2$-холинорецепторы (нейроны вегетативной нервной системы, кардиомиоциты, ГМК стенки пищеварительного тракта, ромбовидный мозг, мозжечок).

Эндорфинов и энкефалинов рр. см. «р. опиоидные».

Эндотелина р. — белок семейства рецепторных тирозин киназ, различают подтипы А (опосредуют вазоконстрикцию при связывании с эндотелином-1) и В (некоторые агонисты могут вызвать вазодилатацию).

Ядерные рр. — рр. семейства ядерных гормональных рецепторов, факторы транскрипции, взаимодействуют со специфическими последовательностями ДНК в виде гомодимеров (рр. 9-*cis*-ретиноевой кислоты [ретиноидов рр.] и витамина D_3 [витамина D_3 р.]) или гетеродимеров (один мономер — всегда р. ретиноидов типа RXR [ретиноидов рр.], второй — р. 9-*cis*-ретиноевой кислоты или витамина D_3, T_3, all-*trans*-ретиноевой кислоты).

Рецессивный — признак или соответствующий аллель, который проявляется только в гомозиготном состоянии.

Ритм

Околосуточный р. Циркадианный ритм — один из биологических ритмов (суточная, помесячная, сезонная и годовая ритмика), скоординированный с суточной цикличностью вращения Земли — несколько не соответствует 24 ч. Многие процессы (в том числе гипоталамическая нейросекреция, секреция мелатонина и серотонина из шишковидной железы) подчиняются о.р. Механизмы о.р. начинают приобретать описательные контуры. · Изменения освещённости через зрительный тракт оказывают влияние на разряды нейронов надперекрёстного ядра (*nucleus suprachiasmaticus*) ростро-вентральной части гипоталамуса.

Надзрительное ядро содержит так называемые **эндогенные часы** — неизвестной природы генератор биологических ритмов (включая околосуточный), контролирующий продолжительность сна и бодрствования, пищевое поведение, секрецию гормонов и т.д. Сигнал генератора — гуморальный фактор, секретируемый из надзрительного ядра (в том числе в цереброспинальную жидкость).

Околожелудочковое ядро (*n. paraventricularis*). Сигналы от надзрительного ядра через нейроны околожелудочкового ядра активируют преганглионарные симпатические нейроны боковых столбов спинного мозга (*columna lateralis*). Суточная ритмика синтеза и секреции рилизинг-гормонов гипоталамуса (в том числе околожелудочкового ядра) — хорошо известный факт.

Симпатические преганглионары активируют нейроны верхнего шейного узла. · **Постганглионарные симпатические** волокна от верхнего шейного узла секретируют норадреналин, взаимодействующий с α- и β-адренорецепторами плазмолеммы пинеалоцитов. · **Активация адренорецепторов** приводит к увеличению внутриклеточного содержания цАМФ и экспрессии гена *CREM*, а также к транскрипции арилалкиламин-*N*-ацетилтрансферазы, фермента синтеза мелатонина. · **Суточная периодичность** содержания цАМФ, изоформ *CREM*, активности арилалкиламин-*N*-ацетилтрансферазы — результат функционирования «эндогенных часов» и их модуляции освещённостью.

Ритм сердца

***Галопа* р.с.** — аускультативный феномен, заключающийся в наличии экстратона (или экстратонов) сердца.

Гетеротопный р.с. — р. сердечных сокращений при гетеротопном автоматизме. ⇔ эктопический р.с.

Идиовентрикулярный р.с. — гетеротопный р.с., при котором водитель ритма расположен в миокарде желудочков.

***Перепела* р.с.** — возникающее при появлении дополнительного тона (щелчка) открытия митрального клапана раздвоение II тона, выслушиваемое над верхушкой сердца и в точке *Боткина-Эрба* при сужении левого предсердно-желудочкового отверстия. ⇔ *Боткина* перепела р.

Синусовый р. — частота спонтанной деполяризации клеток автоматизма синусно-предсердного узла. Признаки синусового ритма на ЭКГ: 1) ЧСС 60–100 в минуту; 2) положительные зубцы *P* в отведениях I, II, III, aVF и отрицательные зубцы *P* в отведении aVR; 3) интервал *P–R* (*P–Q*) более 0,12 с и менее 0,20 с; 4) после каждого зубца *P* следует комплекс *QRS* (соотношение количества зубцов P и комплексов *QRS* составляет 1:1). Отсутствие одного их трёх последних признаков указывает на существование эктопического центра автоматизма.

Ряд гистогенетический, см. «Дифферон».

Родопсин состоит из белковой части (опсин) и хромофора — 11-*цис*-ретиналя, под действием фотонов переходящего в *транс*-ретиналь. Мутации генов, кодирующих синтез опсинов, приводят к развитию пигментного ретинита и ночной (*куриной*) слепоты. См. также «Пигменты зрительные».

Сальмонеллёз — острая инфБ, вызываемая бактериями рода *Salmonella* (кроме брюшного тифа и паратифов), попадающими в организм человека с пищевыми продуктами животного происхождения (главным образом с мясом, зараженным прижизненно, а также при убое, хранении или кулинарной обработке); протекает в форме острого гастрита, гастроэнтерита или гастроэнтероколита, реже — в форме септикопиемии; возможно длительное носительство.

Саркоидоз (гр. *sarx*, *sarkos* — мясо, плоть + гр. *-eides* подобный) — системное гранулематозное заболевание неизвестного происхождения, поражающее наиболее часто лёгкие с последующим фиброзом. Также поражает лимфатические узлы, кожу, печень, селезёнку, глаза, кости фаланги пальцев и околоушные железы. Гранулёмы состоят из эпителиоидных и многоядерных гигантских клеток с незначительным некрозом или без него.

Саркома — злокачественная опухоль, развивающаяся из элементов мезенхимного генеза.

***Капоши* с.** — множественная злокачественная или доброкачественная опухоль из малодифференцированной сосудистой ткани. Развивается в коже (иногда в лимфатических узлах или внутренних органах), состоит из веретенообразных клеток и мелких сосудистых полостей, часто содержащих макрофаги, нагруженные гемосидерином. Клинически выявляют: кожные поражения (от пурпурно-красных до тёмно-синих), макулы, бляшки, узелки. Чаще возникает у мужчин в возрасте старше 60 лет, при СПИДе, иммуносупрессии («эпидемическая К. с.» агрессивного характера: быстрый рост, генерализация, включая внутренние органы и лимфатические узлы). Эндемична в Центральной Африке. Скорее всего, инфекционный агент — вирус герпеса 8 человека.

Секвенирование — определение последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК или последовательности аминокислот в молекуле белка.

Секвестр — участок некротизированной ткани, длительное время не подвергающийся аутолизу, например в связи с большой плотностью ткани.

Секретин — гормон, вырабатываемый эпителиальными клетками двенадцатиперстной кишки в ответ на стимуляцию их кислотным содержимым желудка. Стимулирует экзокринную секрецию поджелудочной железы.

Селектины — семейство молекул адгезии — способствуют адгезии лейкоцитов и эндотелия. L-с. экспрессируется лейкоцитами, E-с. — эндотелиальными к., P-с. содержится в гранулах тромбоцитов и эндотелиальных клеток.

E-с. (Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule — ELAM) — молекула адгезии лейкоцитов к эндотелию (131210) — экспрессируется активированными цитокинами эндотелиоцитами и необходима для накопления лейкоцитов в очаге воспаления посредством их адгезии к поверхности клеток эндотелия.

L-с. (Lymphocyte Adhesion Molecule; LYAM; LAM, LEU8) — молекула адгезии лимфоцитов к эндотелию (153240).

P-с. (Platelet α-Granule Membrane Protein [GMP140, произносят как Джи Эм Пи]) — мембранный белок α-гранул тромбоцитов (CD62, 173610) с M_r 140 000. GMP140 обнаружен в мегакариоцитах, тромбоцитах и клетках эндотелия. В эндотелиоцитах этот белок локализован в мембранах телец *Вайбеля—Паладе* (депо фактора *фон Виллебранда*).

Сердечный выброс — показатель насосной функции сердца, количественно характеризующийся сердечным индексом: (минутный объём в л)/(площадь поверхности тела в м^2). Нормальные величины с.в. от 2,7 до 3,5 л/мин/м^2.

Сердце

Капельное с. — конституциональный вариант формы с., характеризующийся приближающимся к вертикальному положением анатомической оси и относительно небольшими линейными размерами рентгеновской тени. Наблюдают обычно у лиц астенического телосложения. ⇔ с. астеника ⇔ с. *висячее*.

***Лёгочное* с.** — вторичное поражение с. в виде гипертрофии и/или дилатации правого желудочка вследствие лёгочной гипертензии, обусловленной заболеваниями бронхов и лёгких, лёгочных сосудов или деформациями грудной клетки. Различают острое и хроническое л.с. Острое л.с. развивается в течение нескольких минут, часов или дней, а хроническое — на протяжении нескольких лет.

***Панцирное* с.** — сердце с резко утолщённым, уплотнённым и обызвествлённым перикардом. Наблюдают в исходе спаечного перикардита.

Серотонин, см. «Нейромедиаторы».

Сетка *Горяева* — гравируемая на дне счётной камеры с., состоящая из 225 «больших» квадратов размером 0,2×0,2 мм, из которых 25 разделены на 16 «малых» квадратов 0,05×0,05 мм.

Сетчатое *livedo* (*мраморная кожа*), см. «Livedo».

Сиалидоз (недостаточность сиалидазы). Клинически: вишнёвое пятно макулы, прогрессирующая слепота, катаракта, прогрессирующие миоклонус и атаксия, хореоатетоз, шатающаяся походка, невропатии, гепатоспленомегалия; мышечная слабость, диспноэ, ларингомаляция, короткое туловище, дефекты грудной клетки и брюшной стенки, лицевой дисморфизм при раннем начале, множественный дизостоз. Лабораторно: нейрональный липидоз, вакуолизированные клетки *фон - Купффера*, вакуолизация лимфоцитов.

Нефросиалидоз. Клинически: клубочковая нефропатия, нефроз и почечная недостаточность выступают на первый план.

Сибсы — родные братья и сёстры. Один (сибс) из двух или более детей (сибсы) у одних и тех же родителей.

Силикоз — форма пневмокониоза, возникающая вследствие вдыхания пыли, содержащей силикаты. Ведущий признак с. — медленно прогрессирующий фиброз, что может привести к обструктивным нарушениям функции лёгких.

Симпатэктомия — хирургическая операция на симпатической части вегетативной нервной системы, заключающаяся в удалении какого-либо её элемента.

Симпласт — многоядерная структура, образованная при слиянии однотипных клеток. Примеры с.: поперечнополосатое мышечное волокно скелетной мускулатуры, остеокласт, гигантские клетки инородных тел.

Симптом — любой признак, указывающий на заболевание, обнаруживаемый при обследовании объективный признак конкретной болезни.

Бабинского **с.** — медленное разгибание первого пальца стопы с менее выраженным подошвенным сгибанием или веерообразным расхождением остальных пальцев при штриховом раздражении кожи наружного края подошвы; у детей до 2—2,5 лет — физиологический рефлекс, в более старшем возрасте — патологический рефлекс, свидетельствующий о поражении пирамидного пути.

Бабинского **сгибательный с.** — сгибание парализованной ноги с отрывом пятки от постели при попытке лежащего больного сесть без помощи рук; наблюдается при гемипарезах.

Бабочки **с.** — эритема на спинке носа и на щеках (обычно в области скуловых дуг), по своим очертаниям напоминающая бабочку; характерна для СКВ.

Барабанных палочек **с.** — деформация концевых фаланг в виде их колбовидного утолщения. ⇔ пальцы *Гиппократа*.

Брудзиньского **сс.** — сс., указывающие на раздражение мозговых оболочек: **верхний** (затылочный) — непроизвольное сгибание ног в коленных и тазобедренных суставах при пассивном сгибании головы больного, лежащего на спине; **средний** (лобковый) — при надавливании кулаком на лобковую область лежащего на спине больного происходит сгибание ног в тазобедренных и коленных суставах; **нижний** — непроизвольное сгибание ноги в коленном и тазобедренном суставах при пассивном сгибании другой ноги в тех же суставах.

Двух молоточков с. — усиленный I тон на верхушке сердца ощущается основанием ладони (первый «молоточек»), усиленный II тон во втором межреберье слева от грудины ощущается концевыми фалангами пальцев (второй «молоточек»); наблюдают при стенозе митрального отверстия.

Кернига **с.** — невозможность полного разгибания согнутого под прямым углом к туловищу (в положении лёжа) колена, наблюдаемая при различных формах менингита.

Куссмауля **с.** — набухание шейных вен при вдохе.

Ласега **с.** — появление боли в пояснице и вдоль седалищного нерва у лежащего на спине больного при поднимании выпрямленной ноги, причём боль исчезает при сгибании ноги в коленном суставе. Признак неврита седалищного нерва или пояснично-крестцового радикулита.

Мак-Берни **с.** — болезненность при надавливании на переднюю брюшную стенку в точке *Мак-Берни*; признак аппендицита. ⇔ *Грея* с.

Менделя **с.** — болезненность передней брюшной стенки при перкуссии; признак язвенной болезни.

Мерфи **с.** — непроизвольная задержка дыхания на вдохе при давлении на область правого подреберья; признак поражения желчного пузыря.

Образцова **с.** — усиление боли во время пальпации в илеоцекальной области, при этом правая нога приподнята; признак хронического аппендицита.

Ортнера **с.** — охриплость голоса в результате сдавления возвратного гортанного нерва увеличенным левым предсердием либо увеличенным стволом лёгочной артерии

Пастернацкого **с.** — болезненность в области почек при поколачивании в поясничной области. Признак пиелонефрита, почечнокаменной болезни, гидронефроза, паранефрита.

Патогномоничный с. — с., присутствие которого несомненно указывает на определённую болезнь.

***Ромберга* с.** — стоящий со сдвинутыми стопами и опущенными руками (с протянутыми вперёд руками — поза *Ромберга*) пациент более неустойчив с закрытыми глазами, чем с открытыми, что свидетельствует о нарушении проприорецепции, локомоторной атаксии. ⇔ *Ромберга* феномен.

***Труссо* с.** — тоническая судорога кисти, или «кисть акушера», при скрытой тетании или спазмофилии; выявляется при сдавлении в области плеча при наложении турникета или манжетки для измерения АД.

Физикальный с. — с., выявленный при аускультации, перкуссии или пальпации.

***Хвостека* с.** — признак повышения нервно-мышечной возбудимости, проявляющийся сокращением лицевой мускулатуры в ответ на удар молоточком в области лицевого нерва; наблюдается при гипокальциемии, алкалозе, гипомагниемии.

***Хилла* с.** — систолическое давление на ногах на 100 мм рт.ст. больше, чем на руках; наблюдают при недостаточности аортального клапана.

***Щёткина–Блюмберга* с.** — усиление боли в животе при быстром снятии пальпирующей руки с брюшной стенки после лёгкого надавливания (признак перитонита).

Синдактилия — аномалия развития: полное или частичное сращение соседних пальцев кисти или стопы.

Синдром

MERRF (*от* myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers, миоклоническая эпилепсия в сочетании с *рваными красными* мышечными волокнами, *545000, мутации генов *MTTK* [тРНК лизина] и *MTTL1* [тРНК лейцина]) проявляется миоклонусом, эпилепсией и атаксией. Различной степени поражение скелетных мышц с уменьшением содержания цитохромов; содержание пирувата и/или лактата в крови увеличено.

Rh null с. (Rh-ноль с.) — отсутствие всех резусных Аг, компенсированная гемолитическая анемия, стоматоцитоз. Аг Rh группы крови (D, Cc, Ee), трансмембранные белки с M_r 30–32 кД, Rh-белки имеют строгую эритроидную специфичность. Гены *RHD* и *RHCE* кодируют Rh-белки (D и Cc/Ee соответственно). Генная модель для всех RhD^+ и большинства RhD^--гаплотипов: экспрессия двух (*RHD* и *RHCE*) *или* только одного (*RHCE*) гена. Ген *RHD* кодирует D-белок, ген *RHCE* кодирует белки C/c и E/e (вероятно, с альтернативным сплайсингом про-мРНК).

WAGR с. (комплекс WAGR, #194072, протяжённая делеция 11p13–11p16). От: Wilms tumor (опухоль *Вильмса*), Aniridia (аниридия), Genitourinary anomalies (аномалии мочевыделительного тракта, например псевдогермафродитизм, гонадобластома или дисплазия мочеполовая [#137357, 11p13, ℜ] — атрезия уретры и мочеточников, двусторонний крипторхизм), mental Retardation (умственная отсталость).

WPW-с., см. «Синдром *Вольффа–Паркинсона–Уайта*».

Адреногенитальный с. — врождённое патологическое состояние, обусловленное дисфункцией коры надпочечников с чрезмерной секрецией андрогенов и проявляющееся признаками вирилизации.

Генетические аспекты

· Недостаточность 21-гидроксилазы (*201910, КФ 1.14.99.10, 6p21.3, мутации генов *CYP21*, *CA2*, *CYP21P*, ρ) наблюдают в 95% случаев а.с. † При умеренной н.ф. развивается вирильная (неосложнённая) форма, при которой придают значение исключительно симптомам избытка андрогенов (глюкокорти-

коидная и минералокортикоидная недостаточность не проявляется). † При полной н.ф. развивается сольтеряющая (тяжёлая) форма (синдром *Дебре—Фибигера*). Наряду с уменьшением синтеза кортизола снижена также продукция альдостерона; дефицит минералокортикоидов приводит к гипонатриемии, гиперкалиемии, дегидратации и артериальной гипотензии. Эта форма проявляется в первые месяцы жизни, чаще у мальчиков. Без лечения, как правило, заканчивается летально. Сольтеряющая форма может развиваться в результате недостаточности и других ферментов.

- Недостаточность 3β-дегидрогеназы (*201810, КФ 1.1.1.210, 1p13.1, мутации генов *HSD3B1*, *HSD3B2*, р) приводит к нарушению синтеза кортизола и альдостерона на ранних стадиях их образования. У больных развивается сольтеряющая форма заболевания. За счёт наличия других источников образования эстрогенов вирилизация у девочек выражена слабо. У мальчиков наблюдают не только признаки гермафродитизма, но также гипоспадию и крипторхизм, что свидетельствует о нарушении синтеза ферментов не только в надпочечниках, но и в яичках. Летальность высока. Синонимы: 3β-гидроксистероид дегидрогеназа, 20α-гидроксистероид дегидрогеназа, прогестерон редуктаза. Катализируемая реакция: 5α-андростан-3β,17β-диол + $NADP^+$ = 17β-гидрокси-5α-андростан-3-он + NADPH (также катализирует превращение 20α-гидроксистероидов).
- Недостаточность 18-оксидазы (*124080, кортикостерон метил оксидаза I, р) проявляется изолированным нарушением синтеза альдостерона с развитием сольтеряющей формы заболевания. Больные умирают в раннем детстве.
- Недостаточность 11β-гидроксилазы (*202010, КФ 1.14.15.4, 8q21, мутации генов *CYP11B1* и *CYP11B2*, р) вызывает гиперпродукцию минералокортикоида дезоксикортикостерона, а также надпочечниковых андрогенов (гипертензивная форма а.с.). Синонимы: стероидов 11β-монооксигеназа, стероидов 11β/18-гидроксилаза, 18-гидроксистероид дегидрогеназа, 18-гидроксилаза). Биохимия: 11β-гидроксилазная система в пучковой и клубочковой зонах коры надпочечника функционирует раздельно. Более того, 11β- и 18-гидроксилирующие активности в пучковой зоне также функционируют раздельно в рамках общего каталитического центра. 11β- и 18-гидроксилазная активности дефектны в пучковой, но интактны в клубочковой зоне. 18-гидроксилаза, катализирующая превращение кортикостерона в особый металлоферментный комплекс, именуется также «кортикостерон метил оксидаза типа I», а 18-гидроксистероид дегидрогеназа, катализирующая дальнейшее превращение комплекса в альдостерон, — «кортикостерон метил оксидаза типа II».
- Недостаточность 20,22-десмолазы (*201710, р) проявляется нарушением синтеза кортизола, альдостерона и андрогенов. Это приводит к потере солей, глюкокортикоидной недостаточности и задержке полового маскулинизирующего развития у плодов мужского пола. Развивается врождённая липоидная гиперплазия коры надпочечников. Больные погибают в раннем детстве.
- Другие формы (например, недостаточность 17α-гидроксилазы) наблюдают значительно реже.

Проявления

- Вирильная форма проявляется главным образом избытком андрогенов. † У девочек часто наблюдают врождённые изменения гениталий (пенисообразный клитор, урогенитальный синус, мошонкообразные большие половые губы). В постнатальном периоде вирилизация продолжается (рост мышечной массы по мужскому типу, грубый голос, гирсутизм, аменорея, атрофия грудных желёз). † У младенцев мужского пола следствие избытка андрогенов во

время развития плода — макрогенитосомия. В постнатальном периоде наступает преждевременное половое созревание на фоне недоразвития яичек (сперматогенез отсутствует).

- Сольтеряющая форма наблюдается обычно у новорождённых и детей первого года жизни. Проявляется срыгиванием, рвотой, диареей, похуданием, артериальной гипотензией и судорогами. Дефицит кортизола обычно не имеет значительных клинических проявлений, так как несмотря на недостаточность конкретного фермента, стимуляция АКТГ и гиперплазия надпочечников поддерживают уровень кортизола на нижней границе нормы.
- Гипертензивная форма. Наряду с вирилизацией у девочек и макрогенитосомией у мальчиков отмечается стойкая артериальная гипертензия.

Антифосфолипидный с. (АФС) — симптомокомплекс, возникающий на фоне гиперпродукции АТ к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт, АТ к кардиолипину), характеризующийся тромбозами различной локализации. Развивается при ревматических заболеваниях (наиболее часто — СКВ). Частота — 7% в общей популяции, 30–60% больных СКВ. Преобладающий возраст — 20–40 лет. Преобладающий пол — женский.

Проявления

- Рецидивирующий тромбоз. † Тромбофлебит глубоких вен голени. † Цереброваскулярные нарушения, обусловленные тромбозом мозговых сосудов. ‡ Острое или преходящее нарушение мозгового кровообращения. ‡ Судорожный синдром. ‡ Хорея. ‡ Мигрень. † Сетчатое *livedo*. † Лёгочная гипертензия. † Синдром *Бадда–Киари*. † Инфаркт миокарда. † Синдром *Рейно*.
- Акушерская патология, обусловленная тромбозом сосудов плаценты. † Рецидивирующие спонтанные аборты. † Внутриутробная гибель плода. † Эклампсия.
- Гематологические нарушения. † Гемолитическая анемия. † Тромбоцитопения.
- Тромботический неинфекционный эндокардит (чаще с поражением митрального клапана).
- Асептические некрозы головок бедренных костей (возможно, связаны с тромбозом бедренной артерии).

Лабораторные исследования. • Наличие в плазме крови АТ к кардиолипину. • Обнаружение в крови волчаночного антикоагулянта (АТ, блокирующие *in vitro* фосфолипидзависимые факторы свёртывания крови). • Ложноположительная реакция *фон Вассермана*. • Наличие антинуклеарного фактора (50% случаев). • Тромбоцитопения (50% случаев). • Удлинение времени свёртывания крови.

Астенический с. — состояние, характеризующееся повышенной утомляемостью, частой сменой настроения, раздражительной слабостью, гиперестезией, слезливостью, вегетативными нарушениями и расстройствами сна. ⇔ астения.

Атаксии-телеангиэктазии с., см. «Синдром *Луи-Бар*».

Аутоиммунный полигландулярный с. развивается при нарушениях функционирования иммунной системы с развитием эндокринной симптоматики и иммунодефицита.

- Тип I (*240300, 21q22.3, ген *APECED*, ρ; частая экспрессия HLA-B8, АТ к Аг коры надпочечников) — характерна *классическая триада*: надпочечниковая недостаточность, слизисто-кожный кандидоз и гипопаратиреоз. Классической триаде заболевания часто сопутствует патология других органов и систем.
- Тип II (синдром *Шмидта*, *269200, разные типы наследования, включая многофакторное; Т-иммунодефицит, частая экспрессия HLA-B8). Наиболее час-

тый вариант а.п.с., характеризуется поражением двух и более эндокринных желёз с развитием надпочечниковой недостаточности, первичного гипотиреоза (в 5% гипертиреоза) и инсулинзависимого сахарного диабета (в 30% случаев).

***Ашермана* с.** — внутриматочные синехии.

***Бадда—Киари* с.** — сочетание симптомов портальной гипертензии и цирроза печени (диспептические явления, увеличение печени, асцит и др.). Наблюдают при нарушении оттока крови из печёночных вен.

***Барта* с.** — кардиомиопатия Х-сцепленная дилатационная (300069, Xq28, дефекты генов *EFE2*, *BTHS*, *CMD3A*, 302060, ♀).

***Барттера* с.** — наследственное заболевание (ρ, • тип 1, 241200, SLC12A1, NKCC2, 600839 [транспортёр Na-K-Cl типа 2], 15q15—q21.1. • тип 2, KCNJ1, ROMK1, 600359 [АТФ-зависимый калиевый канал], 11q24. • тип 3, CLCNKB, 602023 [хлорный канал], 1p36) с выраженным снижением ОЦК из-за потери электролитов с почками, сочетающееся с низким АД, гипокалиемическим алкалозом, гиперкальциурией и нормальным содержанием магния в сыворотке. Пациенты тяжело больны с рождения, и при длительном клиническом течении часто развивается нефрокальциноз, ведущий к почечной недостаточности. ⇔ Алкалоз гипокалиемический с гиперкальциурией ⇔ Алкалоз гипокалиемический.

***Бернара—Сулье* с.** — (синдром гигантских тромбоцитов, *231200, генные дефекты трёх типов) — врождённая тромбоцитопатия, кровоизлияния в кожу, слизистые оболочки, внутренние органы, носовые кровотечения; тромбоцитопения, гигантские (напоминающие лимфоциты) тромбоциты, время свёртывания увеличено; различают три формы: лёгкую, тяжёлую (необходима гемотрансфузия) и летальную; в тромбоцитах отсутствует гликопротеин Ib, отвечающий за взаимодействие между фактором *фон Виллебранда* и мембраной тромбоцита, что приводит к нарушению адгезии тромбоцита к коллагену. † Тип А (231200, 17pter—p12, дефект гена *GP1BA* [гликопротеин тромбоцитов Ibα], ρ). † Тип В (138720, 22q11.2, дефект гена *GP1BB* [*GP9*, *173515, тромбоцитов гликопротеин IX], полигенное наследование). † Тип С (173515, хр.3, дефект гена *GP9* [тромбоцитов гликопротеин IX]).

***Блума* с.** — наследственное заболевание, развивающееся вследствие дефектов рекомбинационной репарации, в том числе мутации гена *LIG1* (ДНК—лигаза). **Проявления**: пропорциональная пре- и постнатальная задержка роста и умственного развития, повышенная чувствительность к ультрафиолету, телеангиэктазии, нарушения пигментации кожи, склонность к злокачественным новообразованиям, инфекциям, СД и нестабильности хромосом.

Бронхообструктивный с. — нарушение бронхиальной проходимости (в отличие от рестрикции, для которой характерно снижение лёгочных объёмов).

***Броун-Секара* с.** — симптомокомплекс, наблюдаемый при поражении половины поперечника спинного мозга: на стороне поражения отмечают центральный паралич (или парез) и утрату мышечно-суставной и вибрационной чувствительности, на противоположной — выпадение болевой и температурной чувствительности.

***Ван дер Вуда* с.** (*119300, 1q32, ген *VWS*, *LPS*, *PIT*, ♀). Расщелина губы и/или нёба и слизистые кисты нижней губы.

***Вернике—Корсакова* с.** — церебральная форма бери-бери (геморрагический полиоэнцефалит) — возникает при тяжёлой и острой недостаточности витамина B_1. Сначала развивается *корсаковский* синдром (сочетание расстройств памяти на текущие события и ориентировки в месте и времени с наличием конфабуляций), затем присоединяется нарушение мозгового кровообращения, развиваю-

щееся постепенно и приводящее в итоге к энцефалопатии *Вернике*. Основные признаки — нистагм, полная офтальмоплегия. Клиническая картина быстро прогрессирует с развитием комы и летальным исходом.

Верхней полой вены с. — сочетание расширения вен грудной клетки, цианоза и отёка лица с повышением внутричерепного давления, обусловленное сдавлением или тромбозом верхней полой вены.

***Вискотта—Олдрича* с.** — Х-сцепленный иммунодефицит (*301000), встречающийся у мальчиков в виде тромбоцитопении (увеличение времени кровотечения, плохая ретракция сгустка), экземы, мелены и восприимчивости к повторным бактериальным инфекциям; прогноз неблагоприятен (кровотечения, инфекции).

***Вольффа—Паркинсона—Уайта* с.** — описан в 1930 г. [*194200] — наиболее частый с. преждевременного возбуждения желудочков (его наблюдают у 0,1—0,3% населения), возникающий при наличии дополнительного пучка *Кента*. У мужчин с. обнаруживают чаще (70% случаев), чем у женщин. На ЭКГ во время синусового ритма признаков преждевременного возбуждения желудочков нет. Скрытый с. проявляется тахиаритмией; его выявление возможно при электростимуляции желудочков. Явный с. имеет ряд типичных ЭКГ-признаков: антеградная систолия левого или правого желудочка (укороченный до 0,1 с или менее интервал *P—Q*, предваряемый Δ-волной уширенный комплекс *QRS*, может сочетаться с наджелудочковой тахикардией, мерцанием и трепетанием предсердий). ⇔ синдром WPW ⇔ с. преждевременного возбуждения желудочков.

***Вудса-Блэка-Норбери* с.** (*300076, синдром иммуноневрологический Х-сцепленный, Xq26-qter, ген *INDX*, ♂ доминантное): множественные неврологические поражения, новорождённые мальчики обычно гибнут после рождения.

***Гайсбёка* с.** — полицитемия с артериальной гипертензией; характерны избыточная масса тела, плетора, набухшие сосуды головы, шеи, рук, увеличение левого желудочка; возможны носовые кровотечения, инсульт.

Гемолитико-уремический с. (в том числе: ρρ, индуцированный вирусом, *235400) — гемолитическая анемия и тромбоцитопения, возникающие наряду с острой почечной недостаточностью. У детей этот с. характеризуется внезапным желудочно-кишечным кровотечением, гематурией, олигурией и микроангиопатической гемолитической анемией. ⇔ *Гассера* болезнь ⇔ *Гассера* с.

Геморрагический с. — патологическая кровоточивость, характеризующаяся внутренними и наружными кровотечениями, возникновением кровоизлияний; наблюдается, например, при тромбоцитопатиях, нарушениях свёртывающей системы крови, изменениях сосудистой проницаемости.

Гепаторенальный с. (гепатонефрит, гепатонефроз, синдром печёночно-почечный, синдром почечно-печёночный) — сочетание желтухи, нарушений свёртываемости крови, признаков гипопротеинемии и уремии, вызванное развитием острой печёночной и почечной недостаточности. Наблюдают при некоторых острых отравлениях (например, четырёххлористым углеродом), инфБ (например, при лептоспирозе) и повреждениях печени. Важное значение при г.с. имеет гиповолемия (в условиях асцита и портальной гипертензии кровь депонируется в системе воротной вены).

Гидантоиновый с. плода развивается при применении гидантоина и его производных при беременности (все ЛС [дифенилгидантоин, фенитоин] этой группы расцениваются как тератогены). В патогенезе имеет значение недостаточность микросомной эпоксид гидролазы (132810, КФ 3.3.2.3, 1p11—qter, ген *EPHX1*).

***Гийена—Барре* с.** (ℜ, *139393, семейная форма) — демиелинизирующая невропатия предположительно вирусной этиологии в виде парестезии конечностей,

слабости мышц или вялых параличей. Характерно увеличение содержания белка в СМЖ при нормальном количестве клеток. При лечении эффективен плазмаферез. ⇔ острый первичный идиопатический полирадикулоневрит - ⇔ *Гийена–Барре–Штроля* с.

Гиперэозинофильный с. — персистирующая эозинофилия периферической крови с последующей инфильтрацией костного мозга, сердца и других органов. Сопровождается ночным потением, кашлем, потерей аппетита, снижением массы тела, зудом, различными кожными изменениями и симптомами *лёффлеровского* эндокардита.

***Голубой пелёнки* с.**, см. «Триптофанурия».

***Гольтца–Горлина* с.** (*305600, Xp22.31, дефекты генов *DHOF*, *FODH*, ♂ доминантное) — наследственная болезнь, проявляющаяся образованием резко отграниченных очагов истончённой гиперпигментированной кожи, дистрофией ногтей, гипотрихозом, аномалиями развития глаз, гортани, сердца и скелета.

***Гудпасчера* с.** — аутоиммунное заболевание, проявляющееся лёгочным кровотечением в сочетании с тяжёлым прогрессирующим гломерулонефритом. В крови циркулируют АТ к коллагену типа IV с α-3-цепью (*Гудпасчера* Аг) базальной мембраны почечных клубочков.

***Дайемонда–Блекфэна* с.**, см. «Анемия гемолитическая врождённая».

***Дауна* с.**, см. «Болезнь *Дауна*».

Демпинг-с. — наблюдают после еды у больных с анастомозом верхних отделов ЖКТ, проявляется покраснением, гипергидрозом, головокружением, слабостью и сосудистым коллапсом. ⇔ постгастрэктомический с. ⇔ сбрасывания с.

***Дента* с.** (почечный синдром *Фанкони* с нефролитиазом, #300009, Xp11.22, дефекты генов *CLCN5*, *CLCK2*, *NPHL2*, *DENTS*, ♂ рецессивное). Характерны гиперкальциурия, фосфатурия и микроглобулинурия.

***Джервелла-Ланге-Нильсена* с.** (ρ, 220400, KCNA9, LQT1, KVLQT1, 192500, 11p15.5) проявляется сурдокардиальными признаками: врождённая глухота и сердечные нарушения (потеря сознания, внезапная сердечная смерть, удлинение интервала *QT*).

***Ди Джорджи* с.** — врождённое заболевание (*188400, 22q11, дефекты генов *DGCR*, *DGS*, *VCF*, ℜ) в виде сочетания гипокальциемии (гипоплазия паращитовидных желёз), Т-клеточного иммунодефицита (гипоплазия тимуса), дефектов выходных отверстий сердца (включая тетраду *Фалло*), а также лицевых мальформаций. Частота — 1:4000 новорождённых. **Этиология**: · Большинство случаев синдрома наблюдают при делеции локуса 22q11.2 (ℜ); делеция представлена несколькими фенотипами (синдромы *Шпринтцена*, *Такао*, *Ди Джорджи*). · Реже обнаружены дефекты локусов 10p13, 18q21.33, 4q21.3-q25 и гена *TUPLE1*. **Факторы риска**. Алкоголь и изотретиноин в период внутриутробного развития. **Проявления**: · Паращитовидная железа — гипокальциемия. · Щитовидная железа — гипотиреоз. · Сердце и сосуды: тетрада *Фалло*, дефект межжелудочковой перегородки, правостороннее расположение дуги аорты, атопическое отхождение правой подключичной артерии. · Дефекты ушной раковины, носа, расщелины верхней губы и нёба. · Низкорослость. · ЦНС: трудности обучения, судорожные припадки. · Выраженная подверженность различным инфекциям. **Диагностика**: · Кариотипирование. · Гипокальциемия. · В англоязычных странах распространено мнемоническое правило диагностики — CATCH22 (пороки сердца, характерное лицо, иммунодефицит, *волчья пасть*, гипокальциемия, делеция 22q11). **Терапия**: · Лечение гипокальциемии. · Трансплантация вилочковой железы. · Коррекция лицевых мальформаций. · Кардиохи-

ргия. **Примечания**: • Первые описания синдрома принадлежат Куперу и соавт. (Cooper et al., 1965), Ди Джорджи (DiGeorge, 1968) и Стронгу (Strong, 1968). • Уилсон (Wilson, 1993) предложил для обозначения клинической картины при делеции 22q11 акроним CATCH22 (Cardiac abnormality/abnormal facies, T-cell deficit due to thymic hypoplasia, Cleft palate, Hypocalcemia due to hypoparathyroidism resulting from 22q11 deletion). Акроним CATCH22 повторяет название известного триллера Хеллера «Уловка-22» (Heller, 1962).

Длительного раздавливания с. — шокоподобное состояние после длительного сдавления частей тела тяжёлыми предметами; проявляется олиго- или анурией вследствие нарушения функций почек продуктами распада размозжённых тканей (например, миоглобином мышц).

***Донохью* с.** (лепречаунизм) — наследуемое заболевание у женщин (#246200, 19p13.2, дефект гена рецептора инсулина *INSR*, ρ), обусловленное инсулинорезистентностью; характеризуется задержкой умственного и физического развития, малыми размерами лица (лицо *фавна*), макростомией, микроцефалией, гирсутизмом, увеличением молочных желёз, клитора и малых половых губ, гиперплазией яичников и островкового аппарата поджелудочной железы, гипертрофией сердца, накоплением гликогена и железа в печени, кальцинозом почек, выраженной кожной пигментацией. Лабораторно: гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе, низкий уровень щелочной фосфатазы.

***Дресслера* с.** (постинфарктный с.) — синдром, возникающий после инфаркта миокарда, операции на сердце, имплантации водителя ритма, ангиопластики или тупой травмы сердца. Проявляется плевритом, перикардитом, эозинофилией и повышением температуры тела.

Дабина—Джонсона (*237500, 10q24, дефект гена *CMOAT* [*601107], ρ) **с.** — наследственный пигментный гепатоз, обусловленный нарушением транспорта билирубина из гепатоцитов в жёлчь вследствие мутации гена белка, ответственного за гепатобилиарный перенос различных органических анионов; клинически проявляется желтухой с умеренным увеличением содержания в крови прямого билирубина и появлением его в моче; при биопсии печени в гепатоцитах обнаруживают тёмный, буро-оранжевый пигмент (липохром). Лечение: уменьшение билирубинемии фенобарбиталом. Синонимы: *Дабина—Джонсона* желтуха, желтуха негемолитическая конституциональная с липохромным гепатозом, конъюгационная гипербилирубинемия типа II.

***Жильбера* с.**, см. «Желтуха семейная негемолитическая».

Запястный с. — боль и парестезии в руке в области разветвления срединного нерва. Вызывается сдавлением срединного нерва волокнами удерживателя сгибателей и сухожилий мышц-сгибателей. ⇔ с. канала запястья ⇔ карпальный с. ⇔ запястный туннельный с.

***Золлингера—Эллисона* с.** (*131100) — пептическая язва с желудочной гиперсекрецией, гиперацидозом и инсулиномой (не-β-клеточной), иногда сочетается с семейным полиэндокринным аденоматозом. ⇔ *Уэрмера* с.

***Иценко—Кушинга* с.** — гиперкортицизм, обусловленный гиперпродукцией глюкокортикоидов корой надпочечников вследствие глюкостеромы или эктопической секреции АКТГ (опухоли бронхов, вилочковой железы, поджелудочной железы, печени, но не гипофиза). Отдельно выделяют ятрогенный (лекарственный) синдром *Иценко—Кушинга*, встречающийся значительно чаще, чем спонтанный; обычно развивается у больных, длительное время получающих глюкокортикоиды по поводу бронхиальной астмы и других заболеваний. Примечание. Понятие *синдром* (*Иценко—*) *Кушинга* имеет разную интерпретацию в американской и отечественной литературе. В американской литературе синдром

Кушинга — обозначение состояния любого происхождения, характеризующегося повышенным уровнем глюкокортикоидов.

Казабаха–Мерритта **с.** — болезнь неясной этиологии, характеризующаяся сочетанием крупных гемангиом с проявлениями тромбоцитопенической пурпуры и анемией; обнаруживается при рождении или в грудном возрасте.

Каллмана **с.** (*308700, Xp22.3, дефект гена *KAL1*, ♂) обусловлен недостаточной секрецией гонадотропинов и проявляется гипогонадизмом в сочетании с аносмией из-за сопутствующей агенезии обонятельных долей мозга. Варианты: с.*К.* 2 (*147950, ♂, дополнительно: низкий рост, умственная отсталость, врождённые пороки сердца, нейросенсорная тугоухость), с.*К.* 3 (*244200, ♀, дополнительно: расщелины губы и нёба, гипотелоризм.

Каротидного синуса **с.** — раздражение гиперактивного каротидного синуса. Это вызывает значительное падение АД вследствие расширения сосудов и замедления сердечного ритма. Может возникать аритмия (с или без экстрасистол или блокадой сердца). ⇔ рефлекс каротидного синуса

Картагенера **с.** — полная инверсия внутренних органов (*situs viscerum inversus*) в сочетании с бронхоэктазами и хроническим синуситом (♀). ⇔ триада *Картагенера.*

Карциноидный **с.** — симптомокомплекс, обусловленный высвобождением серотонина и/или других вазоактивных веществ (например, простагландинов) из карциноидных опухолей (аргентаффином) ЖКТ, метастазирующих в печень.

Киммельштиля–Уилсона с. — узелковый гломерулосклероз, представлен округлыми узелками, гомогенными в центре и имеющими расслоение по периферии. Эти узелки часто бывают множественными в пределах одного клубочка и могут сливаться. Узелковый гломерулосклероз специфичен для диабета, но его обнаруживают только у 25–35% больных с диабетической нефропатией.

Клерка–Леви–Кристеско **с.** На ЭКГ: укорочение интервала *P–Q* без деформации желудочкового комплекса, приступы пароксизмальной тахикардии ⇔ *Лауна–Генона–Ливайна* с. (*108950, ♂).

Кляйнфелтера **с.** — хромосомная болезнь, дисомия по Х-хромосоме у мужчин. Начало проявлений — пубертатный возраст. Частота — 1 случай на 1000 новорождённых мальчиков. Генетические аспекты: у 80% мальчиков с с.*К.* кариотип 47XXY, в 20% случаев — мозаицизм. Патоморфология: дисгенезия семенных канальцев. Проявления: малые размеры яичек, азооспермия, бесплодие, повышенное содержание в моче гонадотропина, непропорционально длинные ноги, гинекомастия. Лечение: андрогены при запаздывании развития вторичных половых признаков и импотенции. Синонимы: дисгенезия семенных канальцев, синдром XXY.

Коккейна **с.** — наследственное заболевание с поражением кожи и её придатков, органов зрения, слуха и нарушением репарации ДНК.

Кошачьего крика **с.** обусловлен делецией хр. 5 (существенна потеря 5p15.32, #123450), в большинстве случаев возникающей *de novo*; сопровождается множественными пороками развития. Характерна аномалия гортани, обусловливающая необычно высокий тембр крика в период новорождённости. Многие больные доживают до взрослого возраста. Частота: 1 случай на 30 000 новорождённых. Синонимы: синдром делеции короткого плеча хромосомы 5, синдром *cri du chat.*

Криглера–Найяра **с.** (*218800, тип I; *143500, тип II) — недостаточное образование билирубинглюкуронида (прямой билирубин) из непрямого билирубина вследствие недостаточности глюкуронозилтрансферазы (КФ 2.4.1.174). Проявляется наследуемой негемолитической желтухой, при тяжёлых формах разви-

вается поражение мозга по типу ядерной желтухи (ρ, существует и ℜ [*Жильбера* с.?]). ⇔ *Криглера–Найяра* болезнь ⇔ желтуха врождённая негемолитическая типа I ⇔ гипербилирубинемия негемолитическая с ядерной желтухой.

***Кушинга* с.** — гиперфункция коры надпочечников (в основном в связи с опухолями), ожирение, гирсутизм, атрофические полосы кожи, артериальная гипертензия, остеопороз, мышечная слабость. ⇔ *Иценко–Кушинга* с.

Ламберта–Итона (миастенический) **с.** (*600003) — расстройство нервно-мышечной передачи, возникающее вследствие выработки аутоантител, ухудшающих высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах. Чаще развивается у мужчин старше 40 лет при сопутствующих новообразованиях, особенно при мелкоклеточной карциноме.

***Лауна–Генона–Ливайна* с.**, см. «Синдром *Клерка–Леви–Кристеско*».

***Леша-Найена* с.** (ϰ, встречается только у мальчиков, *X*q26-q27.2, *308000) — наследственный дефект образования гипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансферазы, проявляющийся повышенной экскрецией мочевой кислоты, образованием камней из мочевины, хореоатетозом, умственной отсталостью, спастическими центральными парезами, приступами агрессивного поведения с членовредительством (например, пальцев и губ), мегалобластной анемией.

***Лея* с.** (подострая некротизирующая энцефалопатия) развивается вследствие появления в стволе мозга, мозжечке, базальных ганглиях очагов некроза, глиоза, прорастания сосудов. Симптоматика многообразна. Проявления: метаболический ацидоз, атаксия, парезы, судороги, очаговая мозговая симптоматика, разные поражения (пигментный ретинит, кардиомиопатия, мышечная слабость). **Этиология**: в ряде случаев известны врождённые дефекты энергетического обмена: недостаточность цитохром С оксидазы, пируват дегидрогеназы, НАДН дегидрогеназы, АТФ синтетазы. ⇔ митохондриальная миоэнцефалопатия.

***Лиддла* с.** (псевдоальдостеронизм) — редкое наследственное нарушение транспорта натрия в почечных канальцах (*177200, 16p13–p12, дефект гена чувствительного к амилориду натриевого канала (β- [*SCNN1B*; 600760] или γ-СЕ [*SCNN1G*; 600761], ℜ), клинически напоминающее первичный гиперальдостеронизм и протекающее с артериальной гипертензией и гипокалиемическим алкалозом, но на фоне низкого уровня альдостерона.

Лизиса клеток с., например, с. распада опухоли — гиперфосфатемия, гипокальциемия, гиперкалиемия и гиперурикемия, возникающие при химиотерапии злокачественной опухоли; следствие высвобождения внутриклеточных продуктов при лизисе клеток. См. также «Рабдомиолиз».

***Лоу* с.** (с. окуло-церебро-ренальный) — наследуемое нарушение обмена инозитол 1,4,5-трифосфата, характеризующееся поражением глаз (катаракта и глаукома), отставанием в умственном развитии, повышением выделения с мочой органических кислот, почечной недостаточностью и витамин D-резистентным рахитом.

***Луи-Бар* с.** — атаксия-телеангиэктазия — наследственное заболевание (1:300 000 новорождённых) с мозжечковой атаксией, телеангиэктазиями, нарушением иммунитета и склонностью к злокачественным новообразованиям; повышена ломкость хромосом; клетки больных чувствительны к действию ионизирующей радиации. Дефектный фермент при атаксии-телеангиэктазии — ДНК-топоизомераза (208900, КФ 5.99.1.3, ген *ATM*, 11q22-q23, ρ).

***Марфана* с.** встречается с частотой 1 на 20 000 новорождённых. Причина — мутация гена фибриллина (*154700, ген *FBN1*, не менее 70 аллелей, 15q21.1, ℜ), структурного белка соединительной ткани. Характерны нарушения обмена кис-

лых мукополисахаридов (гликозаминогликанов) типа хондроитинсерной и гиалуроновой кислот как в волокнах, так и в основном веществе соединительной ткани, что приводит к избыточному накоплению гликозаминогликанов в организме и выделению их с мочой. Нарушен также обмен оксипролина — существенного компонента коллагена. Поражаются соединительнотканные элементы кожи, лёгких, почек, мышц, сосудов, глаза, а также хрящи и сухожилия. Проявления синдрома — арахнодактилия, излишне длинные конечности, перерастяжимость сухожилий и разболтанность суставов, двусторонняя эктопия хрусталика, дефекты сосудов (чаще — аневризма аорты), «волчья пасть», *spina bifida*, сколиоз и кифоз, гипоплазия мускулатуры и жировой ткани, врождённые пороки сердца, уменьшенное число долей лёгких и др.

Махейма с., см «Пучок *Махейма*».

Менкеса с. (болезнь *курчавых волос*) — врождённый фатальный дефект метаболизма меди (*309400, ♂ рецессивное, дефект гена, кодирующего катион-транспортирующую АТФазу; содержание меди в тканях повышено [кроме печени], медь необходима для сшивки полипептидов кератина); характерны слабо пигментированные редкие выпадающие курчавые волосы, судороги, отставание в умственном и физическом развитии, прогрессирующее поражение мозга.

***Меньера* с.** (болезнь *Меньера*) — негнойное заболевание внутреннего уха, характеризующееся увеличением объёма лабиринтной жидкости (эндолимфы) и повышением внутрилабиринтного давления, в результате чего возникают рецидивирующие приступы прогрессирующей глухоты, шума в ушах, системного головокружения и нарушения равновесия, а также вегетативные расстройства (тошнота, рвота).

Морганьи-Адамса-Стокса с. — приступообразное нарушение кровоснабжения мозга сердечно-сосудистого происхождения при некоторых нарушениях ритма и проводимости сердца. Развивается на фоне предвестников (плохое самочувствие, давление в области сердца, головокружение). Во время приступа появляется брадикардия, слабый пульс, коллапс, бледность, цианоз, судороги; не определяется АД и обычно не прослушиваются тоны сердца. На ЭКГ: асистолия, блокады, трепетание желудочков.

Мочевой с. — протеинурия, микрогематурия, лейкоцитурия при отсутствии признаков инфекции.

Неадекватной секреции АДГ с. (СНАДГ) возникает вследствие высвобождения неосмотически стимулированного АДГ. СНАДГ может быть нейрогипофизарным или эктопическим.

Этиология. · Нейрогипофизарный СНАДГ. · Заболевания ЦНС. Чрезмерное высвобождение АДГ было доказано у больных после припадков эпилепсии, а также у больных с черепно-мозговой травмой, опухолями головного мозга и психическими заболеваниями. · Заболевания лёгких. СНАДГ был описан при туберкулёзе и бронхиальной астме. Полагают, что механизм обусловлен стимуляцией рецепторов в системе лёгочного кровообращения, что приводит к высвобождению АДГ гипофизом. · Первичная и вторичная надпочечниковая недостаточность. Чрезмерное высвобождение АДГ возникает вследствие отсутствия ингибирования глюкокортикоидами высвобождения АДГ. · Гипотиреоз. · Лекарственнообусловленный СНАДГ (хлорпропамид и клофибрат могут увеличивать высвобождение АДГ и повышать чувствительность почечных канальцев к эффектам АДГ, тиазидные диуретики непосредственно приводят к высвобождению АДГ, психоактивные средства [например, фенитоин] увеличивают секрецию АДГ. · Идиопатический СНАДГ (гидропексический синдром, или с. *Пархона*) — с. неясной этиологии, характери-

зующийся повышенной активностью АДГ и проявляющийся признаками задержки жидкости в организме (транзиторным изменением массы тела, отёками, периодической олигурией). · Эктопический СНАДГ наблюдается при некоторых опухолях, способных вырабатывать АДГ-подобный пептид (например, при овсяноклеточной карциноме лёгкого или лимфогранулематозе).

Патогенез. Избыток АДГ вызывает задержку воды и увеличение объёма внеклеточной жидкости, что компенсируется повышением экскреции натрия с мочой. В связи с чрезмерным выведением натрия с мочой клинически значимого возрастания объёма жидкости (т.е. отёков или артериальной гипертензии) практически не наблюдают. Вследствие задержки воды и потери натрия развивается гипонатриемия — кардинальный признак СНАДГ. При сокращении потребления воды подобной последовательности событий не наблюдают, и падения уровня натрия сыворотки не происходит.

Проявления определяется гипонатриемией.

Лечение: ограничение приёма жидкости до 500—1 000 мл в день, коррекция гипонатриемии.

Примечание. Впервые данный синдром описал в 1933 г. *Пархон* и связал его с первичным избытком АДГ. Впоследствии термином «с. *Пархона*» стали обозначать идиопатическую форму СНАДГ.

Неподвижных ресничек с. — наследуемая (*242650) патология в виде рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей и лёгких, стерильности у мужчин, пониженной фертильности у женщин. С. развивается из-за отсутствия движений ресничек эпителия (отсутствие одного или обеих динеиновых боковых ручек). При сочетании с *situs viscerum inversus* называют с. *Картагенера*.

***Оллгрова* с.** (синдром 3А [от: Adrenal insufficiency, Achalasia, Alacrimia], *231550, р): болезнь *Аддисона*, ахалазия, алакримия; в надпочечниках отсутствует сетчатая зона.

Отмены антигипертензивных препаратов с. — подъём АД, иногда до уровня, значительно превосходящего исходный, чаще после прекращения приёма антигипертензивных препаратов центрального действия (клонидин, метилдофа, пропранолол). Возможно развитие энцефалопатии, нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, внезапной смерти.

Паранеопластический с. — с., индуцированный наличием опухоли в организме, но не вследствие наличия злокачественных клеток в поражённом участке.

Эндокринные п.с. — самые частые и наиболее изученные п.с. — возникают в результате эктопической выработки гормонов. Многие опухоли продуцируют одновременно несколько гормонов, что ведёт к развитию множественных э.п.с.

Эктопическая секреция гормона роста может наблюдаться у больных с раковыми опухолями лёгкого и желудка, что приводит к гипертрофической лёгочной остеоартропатии. При медленно растущих карциноидах может сформироваться гигантизм внутренних органов.

Эктопическая секреция АКТГ — первый идентифицированный п.э.с. Чаще наблюдается при мелкоклеточном раке и атипичных карциномах лёгкого. Повышенное содержание кортизола находят у больных с аденокарциномой и крупноклеточным раком лёгкого, прочими карциноидными опухолями, тимомой, опухолями из клеток нервного гребня, медуллярным раком щитовидной железы. У большинства больных гипокалиемия и метаболический алкалоз. Диагноз подтверждают выявлением АКТГ (>200 пг/мл) и кортизола (>40 мг%) без суточных колебаний в плазме или положительным тестом подавления секреции дексаметазоном.

Гематологические п.с. Возможна патология ростков крови, свёртывающей системы, циркулирующих Ig.

П.с. ростков крови. Эритроцитоз наблюдают при раке почки и гепатоме. Тяжёлая анемия в результате остановки эритропоэза (наблюдается у 50% больных с тимомой). Аутоиммунная гемолитическая анемия (холодовая пароксизмальная гемоглобинурия) обычно вызвана Ig, синтезируемыми клетками лимфомы или хронического лимфолейкоза. Микроангиопатическая гемолитическая анемия характерна для муцин-продуцирующих аденокарцином, особенно раковых опухолей желудка. Лейкоцитоз наблюдают даже при отсутствии поражения костного мозга (наиболее часто наблюдают при раковых опухолях желудка, лёгкого, поджелудочной железы, меланоме, опухолях ЦНС, лимфогранулематозе и крупноклеточной лимфоме). Примерно у трети всех раковых больных наблюдают тромбоцитоз. Тромбоцитопения зачастую бывает обусловлена побочными эффектами химиотерапии, поражением костного мозга или облучением; её также встречают при тяжёлой микроангиопатической гемолитической анемии и ДВС-синдроме.

П.с. системы свёртывания крови. Первичный ДВС-синдром наиболее часто встречают при муцин-продуцирующих аденокарциномах, таких как раковые опухоли поджелудочной железы, желудка, лёгкого, предстательной железы и толстой кишки. Характерны тромбофлебиты, артериальные эмболии, эндокардит, циркуляция ингибиторов свёртывания крови, а также патологических белков, способных вызывать геморрагические осложнения. Острый ДВС-синдром часто наблюдают при остром промиелоцитарном лейкозе (результат выделения прокоагулянта, содержащегося в цитоплазматических гранулах опухолевых промиелоцитов).

П.с. при парапротеинемиях. У больных с множественной миеломой возможна клиника патологического гемостаза и повышенного свёртывания крови (вследствие эффектов парапротеинов на нормальные факторы свёртывания и на рецепторы тромбоцитов). Парапротеины также могут подавлять агрегацию мономеров фибрина и действовать как ингибиторы фактора VIII.

П. с. с признаками поражения ЦНС выявляют достаточно редко (табл. п-14).

Таблица п-14. Паранеопластические синдромы с поражением ЦНС и связанные с ними злокачественные новообразования

Синдром	Опухоль
Лимбический энцефалит	Мелкоклеточный рак лёгкого
Подострая клеточная дегенерация	Мелкоклеточный рак лёгкого, рак яичника
Подострая двигательная невропатия	Лимфома
Подострая чувствительная невропатия	Мелкоклеточный рак лёгкого
Сенсомоторная полиневропатия	Мелкоклеточный рак лёгкого, лимфогранулематоз
Синдром *Ламберта–Итона*	Рак лёгкого, рак яичника
Полимиозит или дерматомиозит	Опухоли различной локализации; чаще раки молочной железы, лёгкого, матки, ЖКТ

***Патау* с.** — трисомия хромосомы 13.

***Пиквикский* с.** по персонажу — «жирный парень» в «Записках Пиквикского клуба» Ч. Диккенса; необычное и уродующее ожирение, гиповентиляция и общая дебильность, возникающие предположительно вследствие нарушений, вызванных чрезмерным ожирением.

Постинфарктный с., см. «с. *Дресслера*».

***Прадер–Вилли* с.** (#176270, 15q11, дефекты генов *PWCR*, *PWS*, ℜ?) относится к врождённым аномалиям, проявляющихся преимущественно карликовостью. Частота — 1:15 000 новорождённых. **Проявления.** • Общие: отставание в психическом и физическом развитии, крипторхизм, гипопигментация кожных покровов, вязкий секрет слюнных желёз, лабильность температуры тела. • Неврологические: мышечная гипотония (в том числе дыхательных мышц с последующей гипоксемией, гипорефлексия, нарушения сна, высокий порог болевой чувствительности. • Офтальмологические: косоглазие, миопия. • Скелетные: сколиоз, кифоз, остеопения. • Эндокринологические: гипогонадизм вследствие сниженной гонадотропной функции гипофиза, аменорея, ожирение, полифагия.

Преждевременного возбуждения желудочков с. характеризуются ранней активацией части желудочков, обусловленной наличием дополнительных проводящих путей в миокарде. Различают три с.п.в.ж.: с. *Вольффа–Паркинсона–Уайта*, с. *Лауна–Генона–Ливайна*, с. *Махейма*. Более чем в 40% случаев с.п.в.ж. сочетаются с органическими заболеваниями сердца. Наиболее распространён с. *Вольффа–Паркинсона–Уайта*.

Приводящей петли с. — нарушение прохождения содержимого приводящей кишечной петли, проявляющееся болями в правом подреберье и рвотой с жёлчью. Позднее осложнение резекции желудка.

«Проклятие *Ундины*» с. — идиопатическая центральная альвеолярная гиповентиляция. Дыхание становится неравномерным и прекращается при засыпании. По легенде, это состояние послужило наказанием юноши Нептуном за неверность, проявленную им к нимфе по имени Ундина.

***Пустого турецкого седла* с.** (130720, ℜ). Дефект спинки *турецкого седла*, увеличение размеров *турецкого седла*, внутреннего слухового прохода и отверстия зрительного нерва, добавочные косточки в лямбдовидном шве, остеосклероз, приподнятые углы нижней челюсти, аномалии развития спинного мозга, мозжечка и коры, множественные спинномозговые грыжи, умеренная задержка роста, гипоплазия лица, антимонголоидный разрез глаз, гипоплазия дёсен, высокое *арковидное* нёбо, гипоплазия нижней челюсти, увеличенное большое затылочное отверстие, расширение спинномозгового канала и внутрипозвонковых отверстий, аномалии тел позвонков.

***Райтера* (*Рейтера*) с.** — триада симптомов — уретрит, иридоциклит и артрит, которые появляются в названной последовательности. Один или более из этих симптомов могут возникать повторно. ⇔ *Райтера* болезнь ⇔ *Райтера* триада ⇔ с. уретроокулосиновиальный.

Резистентных яичников с. наблюдают у женщин с кариотипом 46XX при наличии аменореи и дефекта мембранных рецепторов яичников. Проявления: аменорея в сочетании с гипергонадотрофизмом и нормальными овариальными фолликулами. Содержание гонадотропинов повышено, поскольку яичники нечувствительны к действию гонадотропинов, не секретируют гормонов и не угнетают функцию гипофиза. Вследствие возможной малигнизации XY-гонаду необходимо удалить до полового созревания или сразу после диагностики. Синоним: Savage (Саваж) синдром (по фамилии больной).

***Рейно* с.** — см. феномен *Рейно*.

Респираторного дистресса новорождённых с. — тяжёлое патологическое состояние, возникающее чаще у недоношенных детей, с ведущим синдромом острой дыхательной недостаточности. При ряде состояний (недоношенность, асфиксия при рождении, сахарный диабет у матери), протекающих на фоне незрело-

сти лёгких и гипоксии, нарушается синтез сурфактанта лёгочной ткани, что приводит к неполному расправлению лёгких и развитию классического симптомокомплекса — прогрессирующего ателектаза, внутрилёгочного шунтирования крови, гипоксемии и цианоза. На внутренней поверхности альвеол, альвеолярных ходов и респираторных бронхиол обнаруживают отложение гиалиноподобного вещества.

***Рея* с.** — острая энцефалопатия с отёком мозга и жировой инфильтрацией печени, возникает у ранее здоровых новорождённых, детей и подростков (чаще в возрасте 4–12 лет), связан с вирусной инфекцией (например, ветряная оспа, грипп) и приёмом препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту. Наиболее частая причина: неграмотное назначение аспирина при острой вирусной инфекции, что категорически противопоказано, особенно у детей.

***Романо-Уорда* с.** (ℜ) — наличие патологии сердца без глухоты (потеря сознания, внезапная сердечная смерть, удлинение интервала QT); в некоторых источниках описан как пароксизмальное семейное наследуемое мерцание желудочков.

***Ротора* с.** (*237450, конъюгированная гипербилирубинемия типа I, ρ) клинически сходен с синдромом *Дабина–Джонсона*; в отличие от последнего, при синдроме *Ротора* отсутствует накопление патологического пигмента в клетках печени, пероральная холецистография часто нормальна, отмечают увеличение экскреции с мочой копропорфирина.

***Сезари* с.**, см. «Микоз грибовидный».

***Стёрджа-Уэбера* с.** (*185300) — факоматоз. При полной выраженности проявляется триадой: врождённая кожная ангиома (обычно по ходу тройничного нерва, чаще односторонняя), гомолатеральная менингеальная ангиома с внутричерепной кальцинацией и неврологическими признаками, ангиомы сосудистой оболочки глаза (часто с вторичной глаукомой). Неполные формы могут иметь любые два признака или ангиомы другой локализации. ⇔ энцефалотригеминальный ангиоматоз ⇔ *Стёрджа-Уэбера* болезнь ⇔ невоидная аменция.

Судорожный с. — повторяющиеся приступы тонических судорог мышц конечностей, лица, гортани, иногда дыхательных мышц и ГМК внутренних органов, обусловленные нарушением минерального обмена (главным образом Ca^{2+}) и КЩР. Наблюдают при поражении паращитовидных желез, при некоторых инфБ и отравлениях.

Тестикулярной феминизации с. (популяционная частота 1:60 000). Больные имеют кариотип 46XY. **Полная резистентность к андрогенам**: ребёнок внешне выглядит как несомненная девочка, но влагалище завершается слепым карманом, имеются гипопластические мужские протоки вместо *фаллопиевых* труб и матки; яички расположены в брюшной полости, паховом канале или в больших половых губах. Эндогенный эстроген, синтезируемый в яичках, стимулирует развитие молочных желёз в период полового созревания. **Частичная резистентность** к андрогенам: больной имеет гениталии переходного типа, характерны гипоспадия, микрофаллия, гинекомастия.

Токсического шока с. — стафилококковая эндотоксиновая инфекция, развивающаяся при инфицировании штаммами–продуцентами токсина TSST-1 (токсин-1 с. токсического шока) или энтеротоксинов B и C. Впервые поражение зарегистрировано в 1980 г. у женщин 15–25-летнего возраста, использовавших сорбирующие тампоны в период менструаций. С. может также развиться после родов и как осложнение хирургических вмешательств (особенно на носовой полости и околоносовых пазухах). **Проявления**: повышение температуры тела (38,8 °C и выше), рвота, диарея, эритема и скарлатиноподобная сыпь, чаще на

ладонях и подошвах, артериальная гипотензия, развитие менингизма, острого респираторного дистресс-синдрома и шока. **Профилактика**: исключение использования тампонов длительного действия во время менструации, особенно с высокой адсорбирующей способностью. Следует рекомендовать частую смену тампонов в течение дня. Применение гигиенических прокладок на ночь.

Удлинённого интервала *QT* с. — с., проявляющийся увеличением интервала *QT* выше нормальных величин и сопровождающийся синкопальными состояниями и/или остановкой сердца и внезапной сердечной смертью. Основной признак с.у.и.*QT* — обмороки при эмоциональных или физических стрессах. Врождённый с. определяют мутации генов хромосом 3, 4, 7, 11: с. *Джервелла—Ланге—Нильсена* и с. *Романо—Уорда*. Для диагностики имеет значение семейный анамнез. Приобретённый с.у.и.*QT* может возникнуть при лечении антиаритмическими ЛС классов IA (хинидин, новокаинамид) и III (амиодарон, соталол), фенотиазинами, некоторыми противомикробными средствами (кетоконазол, эритромицин, ко-тримоксазол), а также кокаин, терфенадин, трициклические антидепрессанты. **Проявления**: потеря сознания или остановка сердца возникают в результате развития желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsade de pointes*), переходящей в фибрилляцию желудочков. Возникновение подобных аритмий связывают с внезапным увеличением активности симпатической нервной системы при сильных эмоциях (страх, испуг) или усилением физической активности (особенно во время плавания). В течение года после первого эпизода синкопе при наличии клинической картины заболевания смертность составляет более 20%, в течение 15 лет — более 50%.

***Уилсона* с.**, см. «Дегенерация гепатолентикулярная».

***Уотерхауса-Фридерихсен* с.** (острая недостаточность коры надпочечников) развивается обычно при менингококковой септицемии. Резкое снижение секреции гормонов коры надпочечников проявляется рвотой, диареей, обширной пурпурой, цианозом, тонико-клоническими судорогами, сосудистой недостаточностью и (обычно) кровоизлияниями в надпочечники.

***Фанкони* с.** — врождённая или приобретённая диффузная дисфункция проксимальных извитых почечных канальцев в сочетании с генерализованной гипераминоацидурией, глюкозурией, гиперфосфатурией, а также потерей бикарбоната и воды с мочой (на фоне резистентности к АДГ).

- Наследуемый с.*Ф.* с цистинозом (*134600, ℜ) или без него (*227700, *227800, оба ρ), синдром *Лоу*, болезнь *Уилсона*, тирозинемия, галактоземия, гликогенозы, непереносимость фруктозы, синдром *Дента*.
- Приобретённый с.*Ф.* возникает на фоне следующих заболеваний: множественная миелома, амилоидоз, синдром *Шёгрена*, интерстициальный нефрит, дисфункция трансплантата почки, гиповитаминоз D, отравление тяжёлыми металлами (свинец, ртуть, кадмий, стронций), гиперпаратиреоз, гипокалиемия, приём просроченных тетрациклинов.

Проявления: D-резистентный рахит, остеопороз, низкорослость, уремия, гипокалиемия, протеинурия. Течение с.*Ф.* существенно зависит от тяжести и прогноза основного заболевания или заболеваний. **Лечение**. Заместительная терапия (калий, фосфат, витамин D, бикарбонат по показаниям), а также коррекция основного заболевания.

***Хантера* с.**, см. «Мукополисахаридозы».

***Хюрлер* с.**, см. «Мукополисахаридозы».

***Целлвегера* с.**, см «Синдром цереброгепаторенальный».

Цереброгепаторенальный с. (синдром *Целлвегера*) относят к пероксисомным болезням накопления (ρ, дефекты генов *PAF1, PEX1, PMP70, PMP35, PXMP1,*

PXMP3, недостаточность 3-оксиацил-КоА тиолазы). Клинически: задержка физического и умственного развития, множественные врождённые дефекты развития (например, поликистоз почек и пороки сердца), отсутствие сосательного рефлекса, мышечная гипотония, судороги, гепатомегалия и желтуха, гипертелоризм, катаракта, пигментная ретинопатия. Лабораторно: в крови и тканях увеличено содержание длинноцепочечных жирных кислот, повышение сывороточного железа, гиперпипеколическая ацидемия.

***Шая–Дрейджера* с.** — прогрессирующая энцефаломиопатия с вовлечением вегетативной нервной системы: гипотензия, наружная офтальмоплегия, атрофия радужки, ангидроз, импотенция, тремор, атрофия мышц.

***Шеана* с.** — гипопитуитаризм, причиной которого считают инфаркт передней доли гипофиза, возникший во время родов. **Этиология**: массивное кровотечение в родах или раннем послеродовом периоде, шок или коллапс, сосудистый спазм, ДВС, инфекция (сепсис, энцефалит, туберкулёз, сифилис). **Патогенез**: неодновременное и неравномерное выпадение всех тропных функций гипофиза с гипофункцией железы-мишени (пангипопитуитаризм). **Диагноз:** основывается на анамнестических данных, клинике, снижении содержания 17-оксикортикостероидов в крови и суточной моче, низких уровнях ТТГ, ЛГ, ФСГ, АКТГ, T_3, T_4 в плазме. **Лечение**: гормональная заместительная терапия значительно эффективнее, чем при болезни *Симмондса*.

***Шёгрена* с.** — аутоиммунная экзокринопатия (аутоиммунный эпителит), наиболее часто встречается при ревматоидном артрите, реже при других системных заболеваниях соединительной ткани. В качестве самостоятельной формы выделяют первичный с.*Ш.*, не связанный с определённым ведущим заболеванием. Основные проявления: сухой кератоконъюнктивит (ощущение зуда, жжения, дискомфорта, позднее снижение остроты зрения, рези, «песка в глазах») и ксеростомия (сухость во рту).

***Шерешевского–Тёрнера* с.** Отсутствие в кариотипе у женщин одной из Х-хромосом, характерны недоразвитие первичных и вторичных половых признаков, латеральные вертикальные кожные складки на шее (птеригиум–синдром), коарктация аорты, карликовость.

***Эдвардса* с.**, см. «Трисомия хромосомы 18».

ЭКС с., см. «Электрокардиостимуляция (ЭКС)».

***Элерса-Данло* (*-Русакова*) с.** (ℜ, *130000-130080, 225330, 225400) — наследуемый дефект развития коллагеновых структур (обычно вследствие мутаций ферментов обмена коллагена), проявляющийся гиперэластичностью и ранимостью кожи, её гиперпигментацией, разболтанностью суставов, травматизацией сосудов кожи. Нередко имеется эпикант, сколиоз, синдактилия, бронхоэктазы, возможно нарушение интеллекта. ⇔ гиперэластическая кожа ⇔ эластическая кожа ⇔ десмогенез несовершенный ⇔ *Русакова* несовершенный десмогенез.

Синкопе — см. «Обморок».

Синофриз — рост бровей над переносьем, создающий объединённую линию бровей («слившиеся» или «сросшиеся» брови).

Система

Калликреин-кининовая с. — совокупность веществ, являющихся предшественниками кининов и калликреинов, а также активаторами и ингибиторами их превращений, приводящих к образованию и последующему разрушению кининов. Участвует в регуляции тонуса и проницаемости сосудистой стенки и играет важную роль в патогенезе воспаления и аллергических реакций.

Мононуклеарных фагоцитов с. Макрофаги соединительной ткани — часть с.м.ф. Клетки с.м.ф. отличаются от других фагоцитирующих клеток по трём критери-

ям: имеют морфологию макрофагов, происходят из костного мозга, их фагоцитарную активность модулируют Ig и компоненты комплемента. В с.м.ф. входят гистиоциты (тканевые макрофаги), альвеолярные макрофаги, остеокласты, клетки *фон Купффера*, клетки *Лангерханса*, клетки *Хофбауэра*, гигантские клетки инородных тел и, вероятно, клетки микроглии ЦНС.

Проводящая сердца с. (рис. п-03, см. также рис. п-02) Атипичные кардиомиоциты (этот устаревший термин относится к миоцитам, формирующим п.с.с., среди них различают водители ритма и проводящие миоциты) образуют синусно-предсердный узел, предсердно-желудочковый узел (АВ-узел), предсердно-желудочковый ствол (АВ-ствол). Клетки АВ-ствола (пучок *Хиса*) и ножек пучка *Хиса* переходят в волокна *Пуркинье*. Существуют и дополнительные пути (см. «Пучок»). Клетки п.с.с. при помощи десмосом и щелевых контактов формируют волокна. Назначение атипичных кардиомиоцитов — автоматическая генерация импульсов и их проведение к рабочим кардиомиоцитам.

Водители ритма (пейсмейкерные клетки, пейсмейкеры — совокупность специализированных кардиомиоцитов в виде тонких волокон. Эти клетки имеют богатую васкуляризацию и двигательную вегетативную иннервацию. Главное свойство в.р. — спонтанная деполяризация плазматической мембраны. При достижении критического значения возникает ПД, распространяющийся по волокнам п.с.с. и достигающий рабочих кардиомиоцитов. Главный водитель ритма — клетки синусно-предсердного узла — генерирует ритм 60—90 импульсов в минуту. В норме активность других водителей ритма подавлена.

Спонтанная генерация импульсов потенциально присуща не только водителям ритма, но и всем атипичным, а также рабочим кардиомиоцитам. В п.с.с.

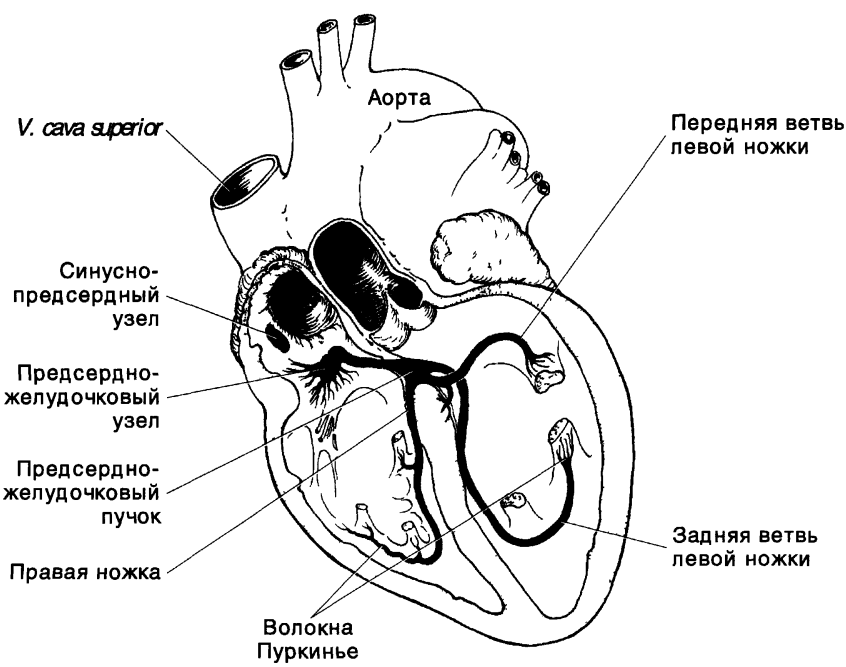


Рис. п-03. Проводящая система сердца. Импульсы генерируются в синусно-предсердном узле и передаются по стенке предсердия в АВ-узел, а затем по пучку *Хиса*, его правой и левой ножкам до волокон *Пуркинье* в стенке желудочков.

существует иерархия водителей ритма: чем ближе к рабочим миоцитам, тем реже спонтанный ритм.

Синусно-предсердный узел — номотопный водитель ритма (главный водитель ритма), определяет автоматию сердца, генерирует 60—90 импульсов в минуту.

Предсердно-желудочковый узел. При патологии синусно-предсердного узла его функция переходит к АВ-узлу (частота генерации импульсов — 40—50 в минуту).

Проводящие кардиомиоциты — специализированные клетки, выполняющие функцию проведения возбуждения от водителей ритма. Эти клетки образуют длинные волокна.

Предсердно-желудочковый пучок *Хиса* состоит из ствола, правой и левой ножек. Левая ножка распадается на переднюю и заднюю ветви. Скорость проведения по пучку *Хиса* — 1—1,5 м/с (в рабочих кардиомиоцитах возбуждение распространяется со скоростью 0,5—1 м/с), частота генерации импульсов — 30—40 в минуту.

Волокна *Пуркинье*. Проводящие кардиомиоциты в.*П.* — самые крупные клетки миокарда — связаны при помощи десмосом и щелевых контактов. Последние занимают значительную площадь контактирующих клеток, что обеспечивает высокую скорость проведения импульса по в.*П.* Скорость проведения импульса по в.*П.* — 2—4 м/с, частота генерации импульсов — 20—30 в минуту.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая с. — мощная с. вазоконстрикции. В околоклубочковом комплексе синтезируется протеолитический фермент ренин. Последовательность событий: ренин → ангиотензиноген → ангиотензин I → ангиотензин II → альдостерон → усиление реабсорбции натрия в дистальных извитых канальцах → задержка в организме натрия → задержка в организме воды → повышение АД.

Синцитий — структура, состоящая из клеток, соединённых цитоплазматическими мостиками. Типичный пример: с. в сперматогенном эпителии формируют предшественники сперматозоидов, связанные между собой цитоплазматическими мостиками. Термин «функциональный с.» применяют по отношению к клеткам (например, кардиомиоцитам), связанным щелевыми контактами, что позволяет всей совокупности клеток функционировать как единое целое.

Сирингомиелия — хроническое заболевание, характеризующееся появлением продольных полостей, расположенных в центральной части шейного или грудного отдела спинного мозга и нередко в продолговатом мозге (сирингобульбия). Болезнь обычно проявляется в позднем детстве и тянется многие годы. Сообщающаяся с. предполагает наличие непосредственного сообщения четвёртого желудочка с аномально расширенным центральным каналом спинного мозга (часто сочетается с аномалиями развития или хроническим арахноидитом). Несообщающаяся с. обычно возникает вследствие травмы, интрамедуллярной опухоли или спинального арахноидита. Частота — 8—9 на 100 000 населения (чаще у мужчин).

Скарификация — нанесение мелких насечек на поверхности кожи.

Скафоцефалия (ладьеобразный череп) — удлинённый череп с выступающим гребнем на месте преждевременно заросшего сагиттального шва.

Склеродермия

Генерализованная с. — системное заболевание, характеризующееся образованием (особенно на кистях рук и на лице) гиалинизированной и уплотнённой коллагеновой и фиброзной ткани, с утолщением кожи и сращениями с подле-

жащими тканями. ⇔ диффузная с. ⇔ с. универсальная ⇔ с. системная ⇔ прогрессирующий системный склероз.

Кольцевидная (локализованная) с.: кожные поражения характеризуются уплотнёнными, слегка вдавленными пятнами из утолщенной фиброзной ткани беловатого или желтовато-белого цвета, окружёнными розоватым или пурпурным ореолом ⇔ ограниченная с. ⇔ с. очаговая.

Отёчная с. (синдром *Бушке*) — диффузный, быстро развивающийся болезненный плотный отёк кожи и подкожной клетчатки лица и шеи, возникающий после какой-либо инфБ (предполагают этиологическую роль стрептококковой инфекции) и распространяющийся на верхнюю часть туловища, плечи и предплечья; патоморфологически характеризуется набуханием коллагеновых волокон в глубоких слоях дермы и в подкожной клетчатке.

Очаговая с. — болезнь неясной этиологии, характеризующаяся поражением ограниченных участков кожи в виде с. ⇔ с. ограниченная.

Склероз

Боковой амиотрофический с. (БАС) — хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся поражением двигательных нейронов головного и спинного мозга и дегенерацией их аксонов. Из 100 000 населения страдают около пяти человек, преобладающий пол — мужской (1,5—2:1). **Классификация**: · Спорадический БАС — наиболее частая форма заболевания; · Семейный БАС — заболевание, клинически подобное спорадическим формам БАС — 5—10% случаев. **Этиология и патогенез**. · Этиология спорадической формы БАС неизвестна, происходит дегенерация мотонейронов головного (в коре и стволе) и спинного (в передних рогах) мозга и их аксонов (в составе кортикобульбарных, кортикоспинальных трактов и периферических нервов). · Часть случаев семейной формы БАС обусловлена доминантными мутациями гена, кодирующего образование СОД1. **Проявления.** · Признаки дисфункции мотонейронов передних рогов спинного мозга — слабость и атрофия мышц; болезненные спазмы (крампи) могут предшествовать мышечной слабости. К симптомам дисфункции мотонейронов спинного мозга вскоре присоединяются признаки поражения кортикоспинальных трактов: видимые мышечные фасцикуляции, спастичность, усиление глубоких сухожильных (включая жевательный) и разгибательных подошвенных рефлексов (рефлекс *Бабински*), дизартрия (нарушение речи) и дисфагия (нарушение глотания). Чувствительность, произвольные движения глаз и вегетативные функции сохранены. **Течение и прогноз**: заболевание неизлечимо, летальность составляет 100%, средняя продолжительность жизни — около 5 лет с момента установления диагноза. **Синонимы**: *Шарко* болезнь, болезнь *Лоу Герига*.

Рассеянный с. — хроническое демиелинизирующее заболевание головного и спинного мозга, характеризующееся развитием рассеянных (во времени и пространстве) очагов демиелинизации и множественных неврологических симптомов; заболевание характеризуется волнообразным течением и, как правило, медленно прогрессирует. Помимо травм, р.с. — самая частая неврологическая причина инвалидизации людей молодого возраста (20—40 лет). В зоне умеренного климата распространённость р.с. составляет 1:2000. Преобладающий возраст — 20—40 лет (у мужчин развивается позже). Преобладающий пол — женский (2:1). **Этиология и патогенез**: этиология р.с. неизвестна, риск заболевания повышен среди близких родственников больного. · Аутоиммунная теория основана на выявлении у больных определённых типов Аг HLA, обнаружении иммунокомпетентных клеток в бляшках, а также изменений состава иммунокомпетентных

клеток периферической крови и выявлении основного белка миелина в ликворе. · Вирусная теория: большая заболеваемость в северных широтах, семейные и географические вспышки заболеваемости, а также повышение уровня IgG в ликворе у больных р.с. · Комбинированная теория — аутоиммунные нарушения, провоцируемые факторами окружающей среды или контактом с вирусами в раннем детстве. **Генетические аспекты**: · Наследование полигенное, имеется выраженная генетическая предрасположенность. · Основа наследственной предрасположенности — эпистатическое взаимодействие нескольких генов (один ген маскирует или подавляет фенотипическую экспрессию других генов). · Установлена связь р.с. с Аг гистосовместимости, вариабельными доменами тяжёлых цепей Ig, геном β-цепи рецептора Т-клетки и геном основного белка миелина. **Синонимы**: диссеминированный с., множественный с.

Прогрессирующий системный с., см. «Склеродермия».

Туберозный с. — наследственное заболевание с широким клиническим спектром проявлений и мультиорганным вовлечением. Частота: около 1 на 30 000 для всех возрастов и 1 на 15 000 для детей до 5 лет. **Генетические аспекты**: · Дефекты (ℜ) локусов: 9q34 (*191100, ген гамартина *TSC1*, 50% семейного т.с.), 16p13.3 (191092, ген *TSC2*), 11q23 (ген *TSC4*). · Характерна высокая частота спонтанных мутаций. · Выраженный поликистоз почек при т.с. обычно отражает вовлечение в протяжённую делецию гена *PKD1*, локус которого находится рядом с геном *TSC2*. **Проявления** разнообразны: · Депигментированные пятна на коже конечностей и туловища, лучше различимые в ультрафиолетовом свете. · Участок *шагреневой* кожи в области поясницы. · Подкожные узелки. · Пятна цвета *кофе с молоком*. · Подногтевые фибромы. · Эпилептиформные судороги. · Олигофрения. · Вторичная гидроцефалия, вызванная глиоматозными разрастаниями мозга. · Онкология: рабдомиома миокарда, множественные двусторонние почечные ангиомиолипомы, опухоль *Вильмса*, кардиальные и обонятельные гамартомы, эпендимомы, астроцитомы. · Гамартомы сетчатки (*факомы*), гипопигментированные пятна радужки и сетчатки. · Поликистоз почек. · Артериальная гипертензия. · Аневризма аорты. · Гипоплазия зубной эмали. **Синонимы**: *Бурневилля* болезнь, эпилойя, *Бурневилля—Прингла* болезнь.

Сколиоз — боковое искривление позвоночного столба; в зависимости от причины может быть только один изгиб или же основной и вторичный компенсаторные изгибы, которые могут быть стабильными (в результате порока развития мышцы и/или кости) или нестабильными (в результате неравномерного мышечного сокращения).

Скорость

Клубочковой фильтрации с. — объём воды, отфильтрованной из плазмы через стенки клубочковых капилляров в боуменовскую капсулу за единицу времени. Признана эквивалентной клиренсу инулина.

Мгновенная объёмная с. (МОС). Термин используется для обозначения объёмной скорости в фиксированных точках кривой «поток-объём». МОС25 — м.о.с. на уровне 25% от начала форсированного выдоха; МОС50 — м.о.с. на уровне 50% от начала форсированного выдоха; МОС75 — м.о.с. на уровне 75% от начала форсированного выдоха. МОС выражается в литрах в 1 с.

Средняя объёмная с. ($СОС_{25\%-75\%}$) — с. потока форсированного выдоха в средней половине ФЖЁЛ (т.е. между 25% и 75% ФЖЁЛ). Её также называют максимальным потоком середины выдоха. Она отражает прежде всего состояние мелких дыхательных путей и более чувствительна, чем $ОФВ_1$ при выявлении ранних обструктивных нарушений.

Скрининг (просеивание) — обследование больших групп людей на выявление каких-либо состояний (болезней или носительства) с целью активной профилактики тяжёлых форм болезней; предположительное выявление недиагностированной ранее болезни с помощью простых методов, дающих быстрый ответ.

Сладж — феномен, характеризующийся: адгезией, агрегацией и агглютинацией форменных элементов крови, что обусловливает сепарацию её на конгломераты из эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и плазму, а также — нарушение микрогемоциркуляции.

Слепота цветовая. Цветовосприятие — функция колбочек (см. «Пигменты зрительные»). Спектральная чувствительность красного, зелёного и синего зрительных пигментов различна — соответственно 560, 535 и 440 нм — и определяется первичной структурой апопротеина.

Дихромазии — дефекты цветового восприятия (преимущественно у мужчин; например, в Европе разные дефекты у мужчин составляют 8% общей популяции) по одному из первичных цветов — подразделяют на протанопии, дейтанопии и тританопии (от *гр.* первый, второй и третий [имеются в виду порядковые номера первичных цветов: соответственно красный, зелёный, синий]).

Протанопия (страдает восприятие красного, примерно 25% случаев цветовой слепоты, ♂).

Дейтанопия (цветовая слепота по восприятию зелёного, около 75% всех случаев; ♂).

Тританопия (страдает преимущественно восприятие фиолетового цвета, дефектное зрение по синему и жёлтому, ♂♀).

Соматолиберин (соматокринин) — пептид, содержащий 44 аминокислотных остатка, синтезируется нейросекреторными нейронами гипоталамуса, некоторыми опухолями островковых клеток поджелудочной железы (соматолибриномы); с. стимулирует секрецию СТГ в передней доле гипофиза. При избыточной стимуляции секретирующих СТГ аденоцитов развивается врождённый гигантизм (например, имеются сообщения о мальчиках ростом 182 см в возрасте 7 лет и 208 см в 12 лет). С. применяют в педиатрии при отставании в росте тела. Рецептор с. относят к семейству связанных с G-белком рецепторов.

Соматомаммотрофин хорионический (плацентарный лактоген), см. «Гормоны роста».

Соматомедины — полипептидные инсулиноподобные факторы роста, вырабатываемые в печени и почках. Опосредуют эффекты СТГ. Предположительно являются аутокринными регуляторами пролиферации клеток. На 47% идентичны инсулину, на 31% — релаксину (ген *RLN1*, 179730). Эффекты СТГ опосредует с.С, или инсулиноподобный фактор роста I (*147440, ген *IGF1*, 12q22-q24.1). Есть данные об успешном использовании с.С у пациентов с *ларионовской* формой карликовости, а также с выраженной инсулинорезистентностью. С.А (инсулиноподобный фактор роста II, *147470, ген *IGF2*, 11p15) — митоген для многих типов клеток, а также важный модулятор роста и дифференцировки мышечной ткани. Экспрессия с.А повышена при рабдомиосаркоме и опухоли *Вильмса*.

Соматостатин — циклический тетрадекапептид (мол. масса 1637,9) — синтезируется многими нейронами ЦНС, δ-клетками островков *Лангерханса* поджелудочной железы, эндокринными клетками ЖКТ и ряда других внутренних органов. С. — мощный ингибитор функций, подавляет синтез и секрецию гормона роста, АКТГ, тиротропина, инсулина, глюкагона, гастрина, холецистокинина, секретина, ренина, подавляет желудочную секрецию. С. реализует эффекты через связанные с G-белком мембранные рецепторы.

Сорбит — шестиатомный спирт, используемый в качестве заменителя сахара для больных СД; содержится, например, в морских водорослях, в плодах рябины.

Спейсер — специальная пластиковая колба, в которую распыляют аэрозоль перед вдохом.

Спирали *Куршманна* — беловато-прозрачные, штопорообразно извитые массы слизи, формирующиеся из муцина в бронхиолах и обнаруживаемые при микроскопическом исследовании мокроты (например, после приступа бронхиальной астмы).

Сплайсинг — устранение интронов из мРНК–предшественника. При альтернативном с. происходит образование нескольких разных мРНК (см. «Кальцитонин»).

Спондилит. Воспаление одного или более компонентов позвоночника (суставов, дисков, тел позвонков).

Деформирующий с. Артрит и остит, деформирующие позвоночник; происходит прогрессирующее обызвествление межпозвонковых дисков, связок и анкилоз межпозвонковых суставов, в результате возникает кифоз, возможно вовлечение внутренних органов. ⇔ *Бехтерева* болезнь ⇔ *Штрюмпелля* болезнь ⇔ спондилоартрит анкилозирующий ⇔ *Бехтерева-Штрюмпелля-Мари* болезнь ⇔ *Штрюмпелля-Бехтерева-Мари* болезнь ⇔ спондилоартрит ревматоидный (устар.)

Туберкулёзный с. Туберкулёзное поражение позвоночника, характерна грубая его деформация ⇔ *Потта* болезнь.

Спру — хроническая болезнь неясной этиологии, характеризующаяся нарушением всасывания в кишечнике глюкозы, жиров и витаминов, диареей, анемией.

Статус астматический — необычный по тяжести для данного больного астматический приступ, резистентный к обычной для данного больного терапии бронходилататорами.

Стентирование — имплантация в место сужения стентов — тончайших проволочных каркасов, предотвращающих рестеноз. См. также «Дилатация баллонная и стентирование».

Стоматоцитоз. · I (#185020, 9q34.1, ген *EPB72* [133090], ℜ), мутация гена стоматина (внутренний белок мембран эритроцитов). Клинически: гемолитическая анемия, стоматоцитоз. Лабораторно: укорочение времени циркуляции эритроцитов, их увеличенная осмотическая резистентность, увеличение содержания внутриклеточного содержания ионов натрия. · Стоматоцитоз II (*185010, ℜ). Клинически: гемолитическая анемия, стоматоцитоз, холелитиаз, периодическая желтуха. Лабораторно: уменьшенная осмотическая резистентность эритроцитов, увеличение внутриклеточного натрия. · Стоматоцитоз холодочувствительный (185020, ℜ). Клинически: гемолитическая анемия, стоматоцитоз. Лабораторно: Усиление аутогемолиза и увеличение осмотической резистентности эритроцитов при 5 °С, холодовой гемолиз, предотвращаемый уменьшением pH или увеличением содержания АТФ.

Стридор — свистящий звук, возникающий главным образом во время вдоха, обусловленный резким сужением просвета гортани, трахеи или бронхов; наблюдается, например, при опухолях, аспирации инородных тел, параличе голосовых складок.

Стронгилоидоз — гельминтоз из группы кишечных нематодозов, вызываемый *Strongyloides stercoralis*; протекает с явлениями аллергии, а позже — с диспептическими расстройствами; человек заражается при проникновении личинок через кожу или при проглатывании их с пищей. ⇔ ангвиллюлёз ⇔ диарея кохинхинская.

Строфант — сердечные гликозиды — строфантины K и G; препараты: строфантин K, строфантидина ацетат.

Ступор — состояние обездвиженности с полным или частичным мутизмом и ослабленными реакциями на раздражение, в том числе болевое.

Сульфоцистеинурия, см. «Недостаточность сульфит оксидазы».

Суперантиген — Аг, взаимодействующий с рецептором Т-лимфоцитов вне стандартного для Аг-детерминанты сайта; с. активирует значительное число Т-лимфо-

цитов; молекулы с. (токсины, вирусные белки), также взаимодействуют (до связывания с рецепторами Т-лимфоцитов) с белками МНС класса II. Таким образом, сс. непосредственно и без предварительной переработки (процессинга) Аг-представляющими клетками могут взаимодействовать с молекулами МНС. В подобных ситуациях распознавание Аг теряет строгую избирательность, перестаёт быть правом Аг-специфических лимфоцитов и вовлекает большие группы Т-клеток. Их активация сопровождается избыточной продукцией различных медиаторов иммунного ответа, что приводит к ряду нежелательных реакций. Избыток цитокинов вызывает интоксикацию организма. В поликлональную активацию могут быть вовлечены Т-клетки, способные распознавать аутоантигены, что может привести к развитию аутоиммунных реакций. Свойства суперантигенов проявляют Аг микоплазм, стрептококков, кампилобактеров и др.

Сухотка спинного мозга (*tabes dorsalis*) — форма позднего нейросифилиса, характеризующаяся развитием дегенеративных изменений по типу хронического воспаления и прогрессирующей дегенерацией в задних корешках и задних столбах спинного мозга (особенно пояснично-крестцового отдела). Развивается через 15—20 лет после первичной сифилитической инфекции.

Сфероцитоз наследственный (8p11.2, *182900, тип II; *также* тип III — *270970, ρ (дефект гена α-спектрина, 1q21); *также* тип I — *182870, ℜ [дефект гена β-спектрина, 14q22-q23.2]). Врождённые дефекты белков эритроцита — анкирина и спектрина. Клеточная мембрана становится избыточно проницаемой для Na^+; эритроциты приобретают шарообразную форму, становятся ломкими и подверженными спонтанному гемолизу, время их циркуляции в крови уменьшено; развивается хроническая анемия с ретикулоцитозом, эпизодами умеренной желтухи, возможны острые кризы с гипертермией и болями в животе; чаще страдают жители северной Европы. ⇔ врождённая гемолитическая желтуха ⇔ врождённая гемолитическая анемия ⇔ хроническая семейная желтуха ⇔ сфероцитарная анемия ⇔ микросфероцитарная анемия ⇔ анемия микроцитарная ⇔ анемия шаровидно-клеточная ⇔ *Минковского-Шоффара* болезнь.

Сфинголипидозы — наследственные (ρ) болезни, характеризующиеся нарушениями обмена сфинголипидов, обусловленными недостаточностью соответствующих ферментов; включают некоторые болезни накопления и лейкодистрофии. ⇔ сфинголиподистрофия.

Церебральный с. — общее наименование группы наследственных заболеваний, характеризующихся мышечным гипертонусом, прогрессирующим спастическим параличом, потерей зрения (обычно с центральной дегенерацией сетчатки и атрофией зрительного нерва), судорогами и умственными дефектами; сочетается с аномальным отложением сфингомиелина и родственных липидов, клинически и биохимически различают четыре типа: (**1**) детский (*Тэя--Сакса* болезнь, G_{M2} ганглиозидоз); (**2**) ранний юношеский (*Янского-Бильшовского* болезнь, или *Бильшовского* болезнь); (**3**) поздний юношеский (*Шпильмейера-Фогта* болезнь, *seu Баттена-Майо* болезнь, *seu* восковидный липофусциноз) (**4**) взрослый (*Куфса* болезнь). ⇔ церебральный липидоз ⇔ дегенерация церебромакулярная ⇔ идиотия амавротическая ⇔ идиотия амавротическая семейная. *В отечественной практике* к типам амавротической идиотии относят также амавротическую врождённую идиотию (*idiotia amaurotica congenita*).

Таксол — дитерпеноид из тиса тихоокеанского *Taxus brevifolia* и его грибкового эндофита *Taxomyces andreanae*, мощный ингибитор клеточного цикла в поздней фазе G_2 (формирует стабильные микротрубочки); получен синтетически; используют при терапии рака яичника, грудной железы, лёгкого и меланом.

Талассемии — группа наследственных гемолитических анемий (гипохромных и микроцитарных), обусловленных укорочением или отсутствием одной из цепей Hb. Тип нарушенной цепи определяет тяжесть заболевания. Т. распространены в странах Средиземноморья, в Юго-Восточной Азии, Африке, в Азербайджане, Грузии, Дагестане, Туркмении, Узбекистане. **Патогенез**. Избыток непарных глобиновых цепей Hb индуцирует образование нерастворимых тетрамеров, абсорбирующихся на мембранах эритроцитов и повреждающих их. Изменённая мембрана делает эритроидные клетки мишенями для собственных фагоцитов. Разрушение эритроцитов в костном мозге приводит к усиленному эритропоэзу и, как следствие, к дисплазии и деформации костей уже в детском возрасте. Хроническая (чаще тяжёлая) анемия приводит к нарушению физического и психического развития больного. Происходит значительное увеличение печени и селезёнки вследствие массивного разрушения эритроцитов, экстрамедуллярного (внекостномозгового) гемопоэза, вторичного гемохроматоза (отложение железа в клетках), возникающего при многочисленных трансфузиях.

Лечение. Единственный метод лечения — заместительная терапия эритроцитарной массой и спленэктомия. При тяжёлой форме показана трансплантация костного мозга при наличии HLA-совместимого донора и отсутствии выраженного гемосидероза.

Течение и прогноз. Ранний тяжёлый гемолиз приводит к анемии и гипоксии, что неблагоприятно отражается на развитии ребёнка. При большой т. больные редко доживают до 20 лет. Неблагоприятен прогноз при α-т., протекающей с полным отсутствием синтеза α-цепи; частых поддерживающих трансфузиях; раннем развитии гемохроматоза печени и селезёнки, частых и тяжёлых сопутствующих инфекционных заболеваниях. Наиболее благоприятный прогноз при бессимптомной форме гетерозиготной β-т.

Тампонада сердца — сдавление сердца кровью или экссудатом, скопившимися в полости перикарда. ⇔ тампонада полости перикарда.

Тандемные повторы — множественные и расположенные друг за другом копии определённой последовательности ДНК, число которых варьирует у разных индивидов.

Тахикардия — ЧСС более 100 в минуту.

Желудочковая т. — аритмия, характеризующаяся высокой частотой сокращений желудочков сердца, обусловленная наличием в них гетеротопного очага автоматизма и (или) патологической циркуляцией волны возбуждения по миокарду. См. также «Пароксизмальная желудочковая т.».

Желудочковая т. типа «пируэт» — *torsade de pointes* (произносится как «торсад дё пуант»). Этот вид аритмии характеризуется полиморфными комплексами, изменяющими амплитуду «пируэт» и направление относительно изолинии. Особенностями тахикардии типа «пируэт» (*torsade de pointes*) считают: · возникновение её при лечении антиаритмическими ЛС (аритмогенное действие хинидина и других антиаритмических препаратов, фенотиазинов, трициклических антидепрессантов); · наличие предшествующего удлинения интервала *QT* (которое может достигать 0,6 с); · наличие предшествующей гипокалиемии, гипомагниемии. **Лечение** заключается в воздействии на возможную причину, вызвавшую аритмию (устранение гипокалиемии, гипомагниемии, отмена антиаритмических ЛС). При удлинении интервала *QT* эффективно назначение β-адреноблокаторов. При аритмогенном действии антиаритмических ЛС возможно проведение электростимуляции желудочков и предсердий или введение магния сульфата в/в. В случае частых пароксизмов эффективным считают имплантацию кардиовертера-дефибриллятора.

Конституциональная т. — постоянная т., присущая некоторым практически здоровым людям преимущественно астенического телосложения.

Левожелудочковая т. — желудочковая т., при которой очаг автоматизма находится в миокарде левого желудочка.

Медленная желудочковая т. — ритм сердца идиовентрикулярный ускоренный.

Мерцательная т. — аритмия сердца мерцательная тахисистолическая.

Наджелудочковые т. К н.т. относят синусовую тахикардию, наджелудочковую пароксизмальную тахикардию, многофокусную предсердную тахикардию и непароксизмальную АВ-узловую тахикардию.

Наджелудочковая пароксизмальная т. характеризуется регулярными сердечными сокращениями с частотой 150–230 в минуту, длительностью комплекса *QRS* менее 100 мс, изменёнными зубцами *P* (могут регистрироваться перед комплексами *QRS*, наслаиваться на них или сливаться с зубцами *T*). Однако могут возникать широкие комплексы *QRS* в результате аберрации желудочкового комплекса и/или наличия блокады ножек пучка *Хиса* до (или на фоне) возникновения тахикардии (что требует дифференциальной диагностики с желудочковой тахикардией). При н.п.т. возможна АВ-блокада с частотой проведения возбуждения на желудочки 2:1 (обычно вследствие интоксикации сердечными гликозидами и верапамилом).

Проявления. Н.п.т. возникает внезапно и также внезапно заканчивается. Она может появляться как при органических заболеваниях сердца, так и при отсутствии кардиологической патологии. Обычно больные жалуются на приступы сердцебиения. При ЧСС 180–220 в мин может происходить снижение АД. При этом увеличивается диастолическое давление в желудочках и может развиться острая сердечная недостаточность. Продолжительность приступа различна: от нескольких секунд до нескольких часов и суток. У некоторых пациентов приступы прерываются самостоятельно.

Лечение. Купировать приступ нередко удаётся вызыванием кашля, рвоты, пробой *Вальсальвы*, массажем области каротидного синуса. Эффективным считают введение 6 мг аденозина (АТФ) в/в без разведения (при отсутствии эффекта повторное введение 12 мг аденозина через 1–2 мин). Купирует приступ и введение 5–10 мг верапамила в/в медленно. При явлениях острой сердечной недостаточности проводят электроимпульсную терапию. Для профилактики н.п.т. назначают сердечные гликозиды или антиаритмические средства I класса. При частых пароксизмах наджелудочковой тахикардии целесообразно проведение электрофизиологического исследования для выявления механизма аритмии с последующей катетерной радиочастотной деструкцией очага эктопического автоматизма.

Многофокусная предсердная т. характеризуется наличием трёх и более наджелудочковых экстрасистол подряд с зубцами *P* различной формы и вариабельными интервалами *P–P*, что является отражением функционирования нескольких очагов эктопической активности. Обычно её отмечают у больных с хроническими обструктивными заболеваниями лёгких в результате нарушения газового и электролитного состава крови. Применение сердечных гликозидов обычно малоэффективно. Умеренный эффект оказывает верапамил (в дозе 5–10 мг в/в болюсно в течение 2 мин). Рекомендуют нормализацию нарушенного газового и электролитного состава крови.

Непароксизмальная АВ-узловая т. возникает в результате усиления функции автоматизма АВ-соединения. ЧСС обычно достигает 70–130 в минуту. Комплексы *QRS* не уширены. Иногда можно обнаружить ретроградные (инвертированные) зубцы *P*, стоящие на расстоянии менее 100 мс до комплекса

QRS или не более чем через 200 мс после комплекса *QRS*. Этот вид аритмии может возникать при инфаркте миокарда нижней стенки левого желудочка, интоксикации сердечными гликозидами, остром кардите, хирургической травме сердца. Клинически проявляется сердцебиением. Как правило, при инфаркте миокарда нижней стенки левого желудочка и хирургической травме сердца это нарушение ритма преходяще и не требует вмешательства.

Неврогенная т. — т., возникающая при сильном нервно-эмоциональном напряжении или при некоторых поражениях ЦНС.

Ортостатическая т. — т., возникающая при переходе больного из горизонтального положения в вертикальное.

***Паркинсона-Паппа* т.** — пароксизмальная т., возникающая в результате того, что возникшие в предсердиях импульсы, вызвав сокращения желудочков, возвращаются обратно в предсердия, что приводит к их преждевременному сокращению ⇔ реципрокная наджелудочковая т. ⇔ реципрокная суправентрикулярная т.

Пароксизмальная т. — возникающие в результате активности гетеротопных очагов автоматизма или патологической циркуляции волны возбуждения по миокарду внезапно начинающиеся и так же внезапно прекращающиеся приступы тахикардии ⇔ *Бувре* болезнь.

Атриовентрикулярная п.т. — п.т., возникающая при патологической циркуляции волны возбуждения в области миокарда, непосредственно прилегающей к синусно-предсердному узлу ⇔ узловая п.т.

Желудочковая п.т. — п.т., возникающая при патологической циркуляции возбуждения по миокарду желудочков. Наличие пяти и более желудочковых экстрасистол, следующих подряд одна за другой с частотой 100 в минуту и более (обычно 140–220), расценивают как п.ж.т. Она может быть неустойчивой (длительностью менее 30 с) и устойчивой.

Признаки п.ж.т. · Сливные сокращения (регистрируют средние по форме между синусовыми и желудочковыми комплексы). · Желудочковые «захваты» (регистрируют синусовые комплексы на фоне желудочковой тахикардии). · Ширина комплексов *QRS* более 0,14 с при конфигурации комплекса типа блокады правой ножки пучка *Хиса* и более 0,16 с при конфигурации комплекса типа блокады левой ножки пучка *Хиса*. · Отклонение электрической оси сердца влево (более выражено при блокаде левой ножки пучка *Хиса*). · Конкордантность *QRS* в грудных отведениях (наибольшие зубцы, *R* или *S*, направлены в одну сторону). П.ж.т. может быть мономорфной (желудочковые комплексы одинаковой формы и возникают в одном эктопическом очаге) или полиморфной (желудочковые комплексы различной формы и возникают в разных эктопических очагах).

Этиология и патогенез п.ж.т. Основными причинами п.ж.т. считают возникновение очага эктопической активности в миокарде желудочков или возникновение волны *reentry*. Этот вид аритмии может возникать как на фоне заболеваний сердца (инфаркт миокарда, артериальной гипертензии, кардиомиопатии), так и без них (идиопатическая форма пароксизмальной желудочковой тахикардии).

Проявления. Проявления п.ж.т. зависят от ЧСС, продолжительности тахикардии, наличия заболеваний сердца. В большинстве случаев возникновение п.ж.т. сопровождается снижением АД, головокружением, иногда потерей сознания из-за резкого снижения сердечного выброса.

Лечение. Неустойчивая п.ж.т. без нарушения гемодинамики, признаков органического заболевания сердца и клинических проявлений обычно не тре-

бует лечения. При устойчивой желудочковой тахикардии и наличии стабильной гемодинамики вводят лидокаин в дозе 100–200 мг в/в болюсно или новокаинамид. При резком ухудшении гемодинамических показателей проводят электрическую дефибрилляцию и сердечно-лёгочную реанимацию. Последующая терапия зависит от вида желудочковой тахикардии (устойчивой, неустойчивой), наличия заболеваний сердца, частоты возникновения пароксизмов и их длительности.

Левожелудочковая п.т. — п.т., при которой водителем ритма сердца служит гетеротопный очаг автоматизма, расположенный в миокарде левого желудочка или разветвлениях левой ножки предсердно-желудочкового пучка (пучка *Хиса*).

Наджелудочковая п.т. — суправентрикулярная п.т.

Правожелудочковая п.т. — п.т., при которой водителем ритма сердца служит гетеротопный очаг автоматизма, расположенный в миокарде правого желудочка или разветвлениях правой ножки предсердно-желудочкового пучка (пучка *Хиса*).

Предсердная п.т. — суправентрикулярная п.т.

Синусовая п.т. — п.т., возникающая при повторном входе возбуждения в области синусно-предсердного узла.

Суправентрикулярная п.т. — п.т., при которой водителем ритма сердца служит гетеротопный очаг автоматизма, расположенный в миокарде предсердий. ⇔ наджелудочковая п.т. ⇔ предсердная п.т.

Узловая п.т. — АВ-п. т.

Правожелудочковая т. — желудочковая т., при которой очаг автоматизма находится в миокарде правого желудочка.

Реципрокная наджелудочковая т. — *Паркинсона-Паппа* т.

Реципрокная суправентрикулярная т. — *Паркинсона-Паппа* т.

Синусовая т. — ЧСС в покое до 90–130 в мин. При тяжёлой физической нагрузке в норме регулярный синусовый ритм возрастает до 150–160 в мин (у спортсменов — до 200–220). **Этиология** — генерирование импульсов возбуждения синусно-предсердным узлом с увеличенной частотой. • Лихорадка (повышение температуры тела на 1 °С вызывает учащение сердечного ритма на 10 в мин). • Возбуждение (гиперкатехоламинемия). • Гиперкапния. • Физические упражнения. • Боль. • Шок. • Левожелудочковая недостаточность. • Тампонада сердца. • Гиповолемия. • ЛС (адреналин, эфедрин, атропин). **Заболевания, наиболее часто обусловливающие с.т.** • Тиреотоксикоз. • Инфаркт миокарда. • Эндокардит. • Миокардит. • Тромбоэмболия лёгочной артерии. • Анемия. • Нейроциркуляторная дистония. • Митральный стеноз. • Недостаточность аортального клапана. • Туберкулёз лёгких. **Проявления** • Сердцебиение, чувство тяжести, иногда боли в области сердца • Симптомы основного заболевания. **ЭКГ-идентификация** • ЧСС в покое — 90–130 в мин • Каждому зубцу *P* соответствует комплекс *QRS*, интервалы *P–P* равны между собой, но при сочетании с синусовой аритмией могут различаться более чем на 0,16 с. • При выраженной с.т. зубцы *P* могут сливаться с предшествующими им зубцами *T*, имитируя предсердную или предсердно-желудочковую пароксизмальную тахикардию. Дифференциальный признак: вагусные рефлексы (массаж каротидного синуса, проба *Вальсальвы*) на короткое время замедляют ритм, помогая распознать зубцы *P*. **Лечение** • Устранение выявленного фактора риска: исключение курения, употребления алкоголя, крепкого чая, кофе, приёма острой пищи, симпатомиметических средств (в том числе в каплях в нос). • Лечение основного заболевания. • Седативные препараты. • При сопутствующей сердечной недостаточности — сердечные гликозиды, патогенетическая терапия.

Суправентрикулярная т. — см. «Тахикардия наджелудочковая».

Физиологическая т. — т., возникающая как адекватная реакция на эмоциональное напряжение или физическую нагрузку.

Эктопическая т. — общее название аритмий в виде тахикардии, при которых водитель ритма сердца расположен вне синусно-предсердного узла.

Эндокринная т. — т., обусловленная воздействием некоторых биологически активных веществ (например, катехоловых аминов или тироксина).

Тахикинины (от гр. *tachys* — быстрый, *kineo* — приводить в движение, исполнять) — семейство биологически активных пептидов (С-концевая последовательность: Phe-X-Gly-Leu-Met, где X — остаток Phe, Tyr, Val, Ile). Термин предложен для различения эффектов т. и брадикинина по отношению к регуляции моторики и секреции в ЖКТ. В состав семейства входят вещество Р, нейрокинин А (вещество К) и вещество В (нейромедин К).

Тахипное (от гр. *tachys* — быстрый, *pnoe* —дыхание) — учащённое дыхание без его углубления.

Телархе — начало роста и развития молочных желёз при половом созревании девочек.

Телеангиэктазия (*teleangiectasia*) — локальное постоянное расширение капилляров и мелких сосудов; возникает как аномалия развития, при недостаточности кровообращения, после воздействия ионизирующего излучения, а также при синдроме *Луи—Бар*, болезни *Рандю—Ослера*.

Телекант — латеральное смещение внутренних углов глазных щелей при нормально расположенных орбитах и глазных яблоках.

Тельце, тельца

Апоптозные т. В конечной стадии апоптоза фрагментированные клетки формируют так называемые а.т. — фрагменты хроматина, окружённые мембраной. Клетки, вошедшие в апоптоз, и а.т. фагоцитируются макрофагами и гранулоцитами; фагоцитоз при этом не сопровождается местным воспалением.

***Ауэра* т.** — палочковидные белковые включения красного цвета в цитоплазме моноцитов, миелоцитов и миелобластов, выявляемые при окраске по *Лейшману*.

***Барра* т.** Во всех соматических клетках генетически женского организма одна из Х-хромосом инактивирована и известна как *половой* хроматин (т. *Барра*).

***Дёле* т.** Округлые включения в нейтрофилах при инфекциях, ожогах, беременности, болезнях злокачественного роста, травмах. ⇔ *Князькова-Дёле* включения.

***Жолли* т.**, см. «Тельца *Хауэлла-Жолли*».

***Леви* т.** Цитоплазматические тельца включения в пигментированных нейронах ствола мозга при болезни *Паркинсона*.

***Мэллори* т.** Крупные скопления эозинофильного материала в цитоплазме гепатоцитов при некоторых формах цирроза; при жировом перерождении печени, особенно при алкоголизме.

***Хайнца—(Эрлиха)* т.** Округлые эозинофильные или тёмно-фиолетовые включения в эритроцитах, состоящие из дефектных Hb; регистрируются при метгемоглобинемиях (различные гемолитические анемии).

***Хасселла* т.** Эпителиальные *жемчужины* в тимусе.

***Хауэлла—Жолли* т.** — сферические или овоидные эксцентрично расположенные гранулы; встречаются в циркулирующих эритроцитах, чаще и в большем количестве после спленэктомии.

Тенезмы — ложные болезненные позывы к дефекации, например, при проктите, дизентерии.

Теория *волшебной пули*. Основываясь на собственных результатах изучения АТ, «повреждающих» микробы и их токсины, но не собственные клетки организма, Пауль Эрлих разработал постулат о «волшебной пуле» (*die Zauberkugel*) — веществе с

минимальной органотропностью и максимальной паразитотропностью. Этот постулат стал основным принципом поиска новых химиотерапевтических средств.

Тест

Гистаминовый т. 1. Проба на определение максимальной кислотности желудка или ахлоргидрии: после предварительного назначения антигистамина п/к вводится кислый гистамина фосфат в дозе 0,04 мг/кг массы тела с последующим исследованием желудочного содержимого. 2. Метод диагностики феохромоцитомы, основанный на феномене резкого повышения АД после в/в введения гистамина (при наличии опухоли).

Дексаметазоновый т. Проводят с малой (2 мг) или большой (8 мг) нагрузкой дексаметазоном (соответственно, малая или большая дексаметазоновая проба) для проведения дифференциальной диагностики гиперкортицизма. Дексаметазон подавляет секрецию АКТГ. Результаты оценивают по снижению экскреции уровня 17-оксистероидов (ОКС) с мочой. Снижение экскреции 17-ОКС более чем на 50% — важный дифференциально-диагностический признак болезни *Иценко-Кушинга* (АКТГ-секретирующая аденома гипофиза), в то время как при опухолях надпочечников с повышенной секрецией глюкокортикоидов или синдроме эктопической продукции АКТГ (например, при мелкоклеточном раке лёгких) экскреция 17-ОКС не изменяется.

Каптоприловый т. — увеличение активности ренина плазмы после приёма каптоприла более чем на 100% от исходной величины указывает на патологически высокую секрецию ренина и является признаком вазоренальной артериальной гипертензии

***Папаниколау* т.** Метод исследования баланса половых гормонов (*главным образом* цитологический метод диагностики рака матки) путём изучения клеточного состава влагалищных мазков. ⇔ кольпоцитодиагностика.

Подавления альдостерона т. Вводят 1–2 л физиологического раствора; затем определяют концентрацию альдостерона плазмы при горизонтальном и вертикальном положениях тела больного. Если содержание альдостерона не снижается относительно нормальных показателей, возможен избыточный синтез альдостерона.

Ренинстимулирующий т. применяют для определения причины чрезмерной минералокортикоидной активности (избыточная секреция ренина или первичное поражение надпочечников). Для оценки секреции ренина вводят 40 мг фуросемида; затем определяют содержание ренина плазмы при горизонтальном и вертикальном положениях тела больного. *У здоровых* концентрация ренина после введения фуросемида возрастает в несколько раз (значения выше в вертикальном положении). *При угнетении выработки ренина* (вследствие увеличения объёма внеклеточной жидкости, возникающего вторично при чрезмерной минералокортикоидной активности) после введения фуросемида концентрация ренина остаётся пониженной и не возрастает при смене горизонтального положения тела на вертикальное.

с **нитросиним тетразолием т.** (НСТ). Определение фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов путём оценки кислород-зависимых бактерицидных систем. С помощью т. возможно определение окислительного метаболизма любых фагоцитирующих клеток.

Связывания T_3 т. Оценка содержания T_3 связывающих белков сыворотки больного при введении меченого изотопом T_3; проводят для оценки функции щитовидной железы.

Толерантности к глюкозе т. Определение уровня глюкозы плазмы через 0, 30, 60, 90 и 120 мин после приёма 75 г глюкозы (при нормальной диете).

Шиллинга **т.** для определения всасывания витамина B_{12}. В первый день больной получает небольшое количество меченого витамина B_{12} (^{57}Co или ^{60}Co). На второй — парентерально (струйно) вводят 1 мкг витамина B_{12} без метки. В норме 10-30% ранее всосавшегося радиоактивного витамина появляется в моче. Больные с витамин B_{12}-дефицитной анемией экскретируют не более 2% меченого продукта. Также применяют модификацию теста — радиоактивный препарат B_{12} вводят вместе с внутренним фактором (30 мг). Если нарушение всасывания витамина обусловлено аномалией рецепторных зон в подвздошной кишке или другими причинами, связанными с кишечником, то с введением внутреннего фактора элиминация B_{12} не нормализуется.

Тестостерон — (17β)-17-гидроксиандрост-4-ен-3-он, $C_{19}H_{28}O_2$, мол. масса 288,43 — основной циркулирующий андроген, суточная секреция — 5 мг, синтезируется в клетках *Лейдига*. **Ключевые ферменты синтеза** — 3β-гидроксистероиддегидрогеназа, $\Delta^{5,4}$-изомераза, 17α-гидроксилаза, C_{17-20}-лиаза (17,20-десмолаза), 3β-гидроксистероиддегидрогеназа — локализованы в гладкой эндоплазматической сети. **Стимулятор синтеза** — лютропин (стимулирующий интерстициальные клетки гормон). До наступления половой зрелости содержание тестостерона в крови весьма низко. **5α-Редуктаза** в разных органах (например, простата, семенные пузырьки) катализирует превращение т. в дигидротестостерон. **Ароматизация** т. ведёт к образованию эстрадиола. **Транспортные белки**. Андрогенсвязывающий белок отвечает за поддержание высокого уровня т. в сперматогенном эпителии путём накопления т. в просвете семенных канальцев. β-Глобулин и альбумин связывают в крови до 99% тестостерона. **Рецептор** андрогенов (ген *AR*, 313700, Xq11-q12) относится к ядерным, содержит ДНК-связывающую область. Известно множество мутаций, приводящих к полной или частичной нечувствительности мишеней к андрогенам (тестикулярная феминизация). **Функции**. В эмбриогенезе андрогены контролируют развитие плода по мужскому типу. В период полового созревания они стимулируют становление признаков мужского пола (оволосение по мужскому типу, огрубение голоса, рост мышечной массы). С наступлением половой зрелости т. необходим для поддержания сперматогенеза. Т. стимулирует рост и секреторную активность предстательной железы и семенных пузырьков.

Тетанус. **1**. Инфекция, проявляющаяся болезненными сокращениями мышц, вызванными действием нейротропного токсина (тетаноспазмина) столбнячной палочки *Clostridium tetani*, направленного против ЦНС. **2**. Сильное и длительное сокращение мускулатуры.

Тилэктомия — хирургическое удаление локального набухания или опухоли; удаление доброкачественной или злокачественной опухоли молочной железы с сохранением общей анатомии груди.

Тип

Клеточный т. Клетки с идентичным набором разрешённых к экспрессии генов (вне зависимости от того, транскрибируются ли они) относятся к одному клеточному типу. В организме человека насчитывают более 200 клеточных типов. В медицине применяют понятие «маркёр к.т.» (в том числе в онкологии; например, маркёры лейкозов, рака предстательной и молочной желёз).

Личности т. А характеризуется агрессивностью, амбициозностью, возбудимостью и обострённым чувством нехватки времени; предрасполагает к повышенному риску коронарной болезни сердца. ⇔ *коронарный* тип личности.

Тиреокальцитонин, см. «Кальцитонин».

Тиреоидит — воспаление щитовидной железы, может протекать остро, подостро или хронически.

Острый т. обусловлен гематогенным заносом возбудителей гнойной инфекции или их проникновением из носоглотки. Лечение: антибактериальная терапия и хирургическое дренирование.

Подострый т. — длительно протекающий т., характеризующийся десквамацией и дегенерацией тироцитов, замещающихся клетками соединительной ткани, наличием гигантских многоядерных клеток и гранулём, а также увеличением содержания в крови АТ к тиреоглобулину. Преобладающий возраст — 30—40 лет. Женщины болеют в 4 раза чаще.

Этиология и патогенез. Вирусы, предположительно инфекционного паротита и *Коксаки*, проникают внутрь тироцитов, вызывают образование атипичных белков с развитием последующей воспалительной реакции.

Проявления. · Ранние признаки: продромальные явления в виде недомогания, симптомов поражения верхних дыхательных путей и лихорадки, длящейся 1—2 нед. Затем щитовидная железа увеличивается, становится плотной и болезненной, боль иррадиирует в уши, шею или руки. · Гипертиреоз может возникнуть из-за попадания тиреоидных гормонов из повреждённых фолликулов в кровоток. · Боли в щитовидной железе и гипертиреоз стихают через несколько недель или месяцев. Обычно железа возвращается к нормальным размерам, при сохранении увеличенных размеров следует подозревать хронический т.

Диагностика. · Очень низкое поглощение радиоактивного йода щитовидной железой при высоких уровнях T_4 и T_3 в сыворотке вследствие повреждения и неспособности фолликулярных клеток захватывать йод, а также подавления секреции ТТГ высоким содержанием циркулирующих тиреоидных гормонов. · Повышение титра АТ к тиреоглобулину. · Наличие гигантских многоядерных клеток при пункционной биопсии.

Лечение симптоматическое, т.к. заболевание проходит самостоятельно. · НПВС и глюкокортикоиды (в тяжёлых случаях) облегчают боль и болезненность при пальпации. · β-Адреноблокаторы для облегчения симптомов гипертиреоза.

Синонимы: *де Кервена* болезнь, *де Кервена* гранулематозный зоб, *де Кервена* т., т. гранулематозный гигантоклеточный.

Хронический т. † Аутоиммунный т. — см. подстатью «Тиреоидит хронический аутоиммунный». † Фиброзный т. (зоб *Риделя*). Фиброзная соединительная ткань замещает нормальную ткань щитовидной железы. † Специфический т. (туберкулёзный, сифилитический, септикомикозный). Как правило, лечение основного заболевания приводит к излечению специфического т.

Хронический аутоиммунный т. — т., обычно проявляющийся зобом и симптомами гипотиреоза. Значительно повышен риск малигнизации щитовидной железы. Преобладающий возраст — 40—50 лет. У женщин наблюдают в 8—10 раз чаще.

Этиология и патогенез. · Наследуемый дефект функции Т-супрессоров (140300, ассоциация с локусами DR5, DR3, B8, ℜ) приводит к стимуляции Т-хелперами продукции цитостимулирующих или цитотоксических АТ к тиреоглобулину, коллоидному компоненту и микросомальной фракции с развитием первичного гипотиреоза, увеличением продукции ТТГ и в конечном итоге — зоба. · В зависимости от преобладания цитостимулирующего или цитотоксического действия АТ, выделяют гипертрофическую, атрофическую или очаговую формы хронического аутоиммунного т. † Гипертрофическая: ассоциация с HlA-B8 и -DR5, преимущественная выработка цитостимулирующих АТ. † Атрофическая: ассоциация с HlA-DR3, преимуще-

ственная выработка цитотоксических АТ, резистентность рецепторов к ТТГ. † Очаговая: поражение одной доли щитовидной железы. Соотношение АТ может быть различным.

Проявления определяются соотношением цитостимулирующих или цитотоксических АТ. · Увеличение щитовидной железы — наиболее частое клиническое проявление. · Гипотиреоз к моменту установления диагноза находят у 20% больных, но у некоторых он развивается позднее. В течение первых месяцев заболевания можно наблюдать гипертиреоз.

Диагностика. · Высокие титры антитиреоглобулиновых или антимикросомальных АТ. · Результаты функциональных тестов щитовидной железы могут быть различными.

Лекарственная терапия. · Левотироксин натрия (L-тироксин) до снижения содержания ТТГ в сыворотке до нижней границы нормы. Показан даже при нормальной функции щитовидной железы, т.к. часто уменьшает размеры зоба. · Мерказолил, пропранолол (анаприлин) — при клинических проявлениях гипертиреоза.

Синонимы: болезнь *Хасимото*, зоб *Хасимото*, т. *Хасимото*, зоб лимфоматозный, лимфаденоидный зоб, зоб лимфоцитарный.

Безболевой т. (*немой* т., лимфоцитарный т. со спонтанным разрешением гипертиреоза) — синдром, сходный по некоторым признакам с подострым или хроническим т. Как и подострый, безболевой т. сочетается с транзиторным, проходящим самостоятельно гипертиреозом, часто с увеличением щитовидной железы и низким поглощением радиоактивного йода. Как и при хроническом, при безболевом т. происходит лимфоцитарная инфильтрация щитовидной железы. Возможно обнаружение антитиреоидных АТ.

Тиреотоксикоз — патологическое состояние, обусловленное поступлением в организм чрезмерного количества йодсодержащих гормонов щитовидной железы и характеризующееся повышением основного обмена, нарушениями функций нервной и сердечно-сосудистой систем.

Тирозинемия — повышенная концентрация тирозина в крови — приводит к увеличению выделения с мочой соединений тирозина, гепатоспленомегалии, узловому циррозу печени, множественным дефектам почечной канальцевой реабсорбции и витамин D резистентному рахиту. Т. и экскреция тирозила возникают при ряде наследуемых (ρ) ферментопатий.

Тип I (гепаторенальная тирозинемия) возникает при недостаточности фумарилацетоацетазы (*276700, β-дикетоназа, КФ 3.7.1.2, 15q23–q25, 10 аллелей, ген *FAH*). Клинически: желтуха, рвота, диарея, мелена, гематурия, периферические невропатии и параличи, кровоточивость, анемия, кардиомиопатия, слабость мышц. Лабораторно: тирозинемия, тирозилурия, аминоацидурия, метионинемия и метионинурия, гипогликемия, гипофосфатемия, гипопротеинемия.

Тип II возникает при недостаточности тирозин аминотрансферазы (*276600, тирозин трансаминаза, КФ 2.6.1.5, 16q22.1–q22.3, ген *TAT*). Клинически: язвенный кератит, явления кератоза, отставание в умственном и физическом развитии.

Тип III (хаукинсинурия) — результат недостаточности 4-гидроксифенилпируват гидроксилазы (*276710, 4-гидроксифенилпируват диоксигеназа, КФ 1.13.11.27, 12q24–qter, ген *HPD*). Характерны отставание в развитии, эпизоды атаксии, метаболический ацидоз, экскреция хаукинсина (*140350), тирозина, 4-гидроксифенилпирувата, 4-гидроксифениллактата, анизоцитоз, сфероцитоз. Примечания. · Катализируемая реакция: 4-гидроксифенилпируват + O_2 = гомогентизат + CO_2 (кофактор — железо). · Аминокислота *хаукинсин* (2-*L*-цистеин-S-ил-1,4-дигидроксицикло-5-ен-1-ил)-ацетат.

Тирозиноз — наследственная болезнь, характеризующаяся отложением тирозина в печени, почках и других органах; проявляется гепатомегалией, рахитоподобными изменениями в костях, поражением почек, геморрагическим синдромом и нарушениями функции ЦНС; вероятно, обусловлен недостаточностью 4-гидроксифенилпируват диоксигеназы (КФ 1.13.11.27) или тирозин аминотрансферазы (КФ 2.6.15).

Тироксин {β-[(3,5-дийодо-4-гидроксифенокси)-3,5-дийодофенил]аланин, *или* 3,5,3',5'-тетрайодтиронин, $C_{15}H_{11}I_4NO_4$, T_4, мол. масса 776,87} образуется из пары дийодтирозинов. Т. — основной йодсодержащий гормон, на долю T_4 приходится не менее 90% всего содержащегося в крови йода. Не более 0,05% T_4 циркулирует в крови в свободной форме, практически весь т. находится в связанной с белками плазмы форме. Главный транспортный белок — т.-связывающий глобулин (связывает 80% T_4), на долю т.-связывающего преальбумина, а также альбумина приходится 20% T_4. Время циркуляции в крови (время полужизни) T_4 около 7 дней, при гипертиреоидизме — 3-4 дня, при гипотиреоидизме — до 10 дней. *L*-форма т. физиологически примерно вдвое активнее рацемической (*DL*-т.), *D*-форма гормональной активности не имеет. Дейодирование наружного кольца т., частично происходящее в щитовидной железе, осуществляется преимущественно в печени и приводит к образованию T_3. Дейодирование внутреннего кольца т. происходит в щитовидной железе, преимущественно в печени и частично в почке, в результате образуется *реверсивный* (обратный) T_3 (3,3',5'-трийодтиронин, rT_3 [от англ. *reverse*]), имеющий незначительную физиологическую активность.

Тиролиберин — трипептид, синтезируется многими нейронами ЦНС (в том числе нейросекреторными нейронами околожелудочкового ядра гипоталамуса). Мишени т. — тиротрофы и лактотрофы передней доли гипофиза. Т. стимулирует секрецию пролактина из лактотрофов и ТТГ из тиротрофов, может стимулировать секрецию гормона роста из соматотрофов. Связывание т. с рецепторами активирует синтез инозитолтрифосфата в клетках-мишенях.

Тиротропин (тиреотропный гормон, ТТГ). Ген *TSHA* кодирует α-цепь, ген *TSHB* кодирует специфичную для ТТГ β-цепь. Синтез ТТГ происходит в базофильных клетках (тиротрофы) передней доли гипофиза. Соматостатин *подавляет* секрецию ТТГ, а тиролиберин *стимулирует* синтез и секрецию ТТГ. Йодсодержащие гормоны щитовидной железы (T_3 и T_4), циркулирующие в крови, *регулируют* секрецию ТТГ по принципу отрицательной обратной связи (увеличение содержания свободных T_4 и T_3 *подавляет* секрецию ТТГ, а уменьшение содержания свободных T_4 и T_3 *стимулирует* секрецию т.). Т. стимулирует дифференцировку эпителиальных клеток щитовидной железы (кроме т.н. светлых клеток, синтезирующих кальцитонин) и их функциональное состояние (включая синтез тироглобулина и секрецию T_3 и T_4). **Рецептор** т. — трансмембранный гликопротеин, связанный с G-белком. Внеклеточный домен рецептора ТТГ имеет участки связывания с т.н. стимулирующими щитовидную железу Ig (в том числе аутоантиген СКВ). Экспрессия гена рецептора т. происходит в фолликулярных клетках щитовидной железы, а также в ретробульбарных тканях, что объясняет офтальмопатии при болезни *Грейвса*. Мутации гена рецептора многочисленны, их последствия — синдромы резистентности щитовидной железы к эффектам ТТГ. Эндокринная функция щитовидной железы при этих синдромах может быть увеличена (гипертиреоидизм), уменьшена (гипотиреоидизм) или нормальна (эутиреоидизм).

Тифлит — воспаление слепой кишки.

Токсикоинфекция пищевая — общее название острых инфБ, возникающих при попадании в организм с пищей различных микроорганизмов и их токсинов: про-

тей, энтерококки, споровые аэробы и анаэробы, гемофильные вибрионы, стафилококк, стрептококк и др.; характеризуется внезапным началом, интоксикацией, нарушением водно-солевого обмена и деятельности ССС.

Токсин

Ботулинический т. — нейротоксин *Clostridium botulinum*, белок с M_r 150 кД, Zn-зависимая эндопептидаза, при протеолизе фрагментируется на два связанных дисульфидной связью фрагмента (L- и H-цепи); процесс интоксикации состоит в связывании H-цепи с мембраной, интернализации б.т., формировании пор в пузырьках (каждая пора формируется 4 молекулами б.т.), что приводит к блокированию слияния синаптических пузырьков с мембраной. ⇔ ботулотоксин.

Столбнячный т. — нейротропный термолабильный экзотоксин *Clostridium tetani*, вызывающий тетанус; Zn-зависимая эндопептидаза, расщепляющая мембранные белки: синаптосом нейронов — синаптобревин, эндоцитозных пузырьков всех клеток — целлюбревин; ингибитор экзоцитоза, в том числе секреции нейромедиаторов.

Токсоплазмоз — заболевание, обусловленное инфицированием *Toxoplasma gondii;* проявления многообразны, но общими являются хориоретинит и увеит; при пренатальных инфекциях возможны значительные поражения головного мозга и глаз или смертельный исход; может развиться острая форма заболевания, особенно у лиц с иммунодефицитами, приводящая к генерализованной инфекции.

Толерантность (переносимость) — способность организма переносить воздействие определённого вещества (метаболита, ЛС, Аг, яда) без развития соответствующего терапевтического, защитного или токсического эффекта.

Толерогены — Аг, способные подавлять иммунные реакции с развитием специфической неспособности отвечать на них. Это состояние известно как *иммунная толерантность*. Благодаря генетическому разнообразию индивидуумов, вещество—иммуноген для одного из них, может быть т. для другого. Действуя как иммуноген при парентеральном введении (например, внутримышечно), то же вещество может быть т. при введении другим путём (например, пероральным).

Толчок верхушечный — пальпируемая пульсация, создаваемая верхушкой левого желудочка в момент систолы, наблюдаемая в норме в пятом межреберье слева, на 1-2 см медиальнее левой срединно-ключичной линии.

Тон

т. открытия митрального клапана — дополнительный тон, следующий непосредственно за диастолическим тоном и обусловленный запаздыванием раскрытия деформированных створок клапана при сужении левого предсердно-желудочкового отверстия. ⇔ щелчок открытия митрального клапана.

т. сердца — звук, выслушиваемый в области сердца и обусловленный его деятельностью.

Тофус — общее название очагов патологического уплотнения подкожной клетчатки, см. «Узел подагрический».

Трансген — ген, вводимый в клетку при генной терапии; включают в состав вектора.

Трансдукция — введение в клетку гена и, как следствие, изменение её генома.

Транскобаламины — транспортные белки (глобулины) витамина B_{12}.

Транскортин — связывающий глюкокортикоиды α-глобулин, мРНК которого обнаружена в больших количествах в печени, а также лёгких, яичках и почках. Дефицит инсулина и эстрогены повышают содержание т. Заболевания печени и почек, а также длительный приём глюкокортикоидов сопровождаются снижением содержания т.

Транскрипция — первый этап реализации генетической информации в клетке (экспрессии гена), в процессе которого происходит биосинтез молекул информационной РНК на матрице ДНК.

Транслокация — хромосомная мутация, характеризующаяся изменением положения сегмента хромосомы.

Робертсоновская т. (центрическое слияние) — частный случай т., связанный с переносом на одну хромосому другой хромосомы полностью (т.е. слияние двух хромосом).

Трансляция — передача наследственной информации; синтез полипептида, перевод последовательности оснований мРНК в последовательность аминокислот в полипептидной цепи.

Транспозиция магистральных сосудов — аномалия развития: отхождение аорты от правого желудочка сердца, а лёгочной артерии — от левого. ⇔ транспозиция артериального ствола.

Транспорт аксонный различных компонентов обеспечивает кинезин микротрубочек. Различают быстрый (100—1000 мм/сутки) и медленный т.а. (1—10 мм/сутки), а также антероградный (транспорт от перикариона) и ретроградный (к перикариону). Основной материал антероградного т.а. — белки, синтезированные в перикарионе (например, белки ионных каналов, ферменты синтеза нейромедиаторов). Т.а. обеспечивает также регенерацию аксонов, т.а. возобновляется в центральном отрезке повреждённого нерва через три дня и полностью восстанавливается через две недели после травмы. Скорость роста регенерирующих аксонов составляет 0,25 мм в сутки, а после прохождения зоны травмы увеличивается до 3—4 мм в сутки.

Транссудат (лат. *transeo* — проходить через что-либо + *sudo*, *-atum* — потеть) — бедная белками жидкость, скапливающаяся в тканевых щелях и полостях тела при гидростатическом и осмотическом дисбалансе (например, при отёках).

Трансфекция — метод введения в клетку клонированных генов путём её инфицирования нуклеиновой кислотой; в более широком значении — включение в геном чужеродной ДНК.

Трансферрин — негеминовый β_1-глобулин плазмы, способен обратимо связывать до 1,25 мкг железа на грамм белка; транспортный белок железа. В связи с двухатомным Fe т. взаимодействует с поверхностноклеточным рецептором трансферрина Trfr, что ведет в опосредованному рецептором эндоцитозу и включению комплекса «трансферрин-Fe» в специализированные эндосомы. Эндосомальное окисление ведёт к высвобождению Fe, которое транспортируется из эндосом при участии транспортера бивалентных металлов 1 (DMT1) — трансмембранного переносчика Fe, функционирующего только при низких pH. Т. и Trfr возвращаются на клеточную поверхность для повторного использования.

Трансцитоз — перенос чего-либо через однослойный пласт эпителия (например, IgA) или эндотелия (пиноцитоз).

Трепанобиопсия — биопсия участка костного мозга путём прокола (обычно подвздошной кости) с помощью специальной иглы.

Трепетание

Желудочков т., см. «Фибрилляция и трепетание желудочков».

Предсердий т. — регулярные сокращения групп миофибрилл предсердий с частотой 250—350 в мин. Т.п. наблюдают значительно реже, чем фибрилляцию предсердий. Это связано с тем, что т.п. — более нестабильное состояние, обычно переходящее в фибрилляцию предсердий или синусовый ритм. Т.п. может быть пароксизмальным и хроническим.

Причины возникновения т.п. аналогичны таковым при фибрилляции предсердий. Различают типичное и атипичное т.п. Типичное т.п. возникает в резуль-

тате формирования волн *reentry* в правом предсердии возле устьев верхней и нижней полых вен. При этом правое предсердие возбуждается циркулярно в направлении против часовой стрелки. При атипичном виде т.п. активация правого предсердия также циркулярная, но происходит в направлении по часовой стрелке.

Проявления. Жалобы больных, клинические проявления т.п. не отличаются от таковых при фибрилляции предсердий.

ЭКГ. Типичное т.п. характеризуется наличием в отведениях II, III, aVF отрицательных волн F пилообразной формы вместо зубцов P. Частота этих волн в среднем достигает 300 в мин. Атипичное т.п. на ЭКГ проявляется положительными волнами F в этих же отведениях. При т.п. обычно наблюдают АВ-проведение 2:1 (2 сокращения предсердий : 1 сокращение желудочков), что соответствует ритму желудочков 150 в мин. Чаще регистрируют нерегулярное проведение импульсов через АВ-соединение, что выражается в нерегулярном ритме сокращения желудочков.

Лечение. Восстановление синусового ритма сердца, профилактика пароксизмов т.п., контроль ЧСС проводят по тем же принципам, что и лечение фибрилляции предсердий. При резком ухудшении гемодинамики вследствие улучшения проведения через АВ-соединения проводят электрическую дефибрилляцию. Восстановление синусового ритма при т.п. наиболее успешно при проведении электрической дефибрилляции (50–100 Дж) или сверхчастотной чреспищеводной электростимуляции предсердий.

Триггер — термин, описывающий систему, в которой относительно небольшой сигнал на входе сопровождается относительно сильным сигналом на выходе, величина которого не коррелирует с величиной входящего сигнала.

Тризм — тоническое сокращение жевательных мышц, проявляющееся стискиванием челюстей; наблюдается, например, при столбняке, остеомиелите нижней челюсти.

Трийодотиронин [3,5,3'-трийодтиронин, *или* 4-(3-йодо-4-гидроксифенокси)-3,5-дийодофенилаланин, $C_{15}H_{12}I_3NO_4$, T_3, мол. масса 650,98] образуется из монойодтиронина и дийодтиронина. На долю T_3 приходится лишь 5% содержащегося в крови йода, но T_3 не менее важен, чем тироксин, для реализации эффектов йодсодержащих гормонов. Не более 0,5% T_3 циркулирует в крови в свободной форме, практически весь т. находится в связанной форме. Физиологическая активность T_3 примерно в четыре раза выше, чем тироксина, но время полужизни вдвое меньше. В щитовидной железе образуется около 15% циркулирующего в крови T_3. Остальной т. образуется при монодейодировании наружного кольца тироксина, происходящего преимущественно в печени.

***Реверсивный* т.** (rT_3), см. «Тироксин».

Плода р.т. (rT_3). Транскрипционный фактор TTF1 активирует гены тироглобулина, тиропероксидазы, рецепторов ТТГ и *N*-ацетилглюкозамина. В конце третьего месяца развития плода начинается синтез йодсодержащих гормонов, появляющихся в амниотической жидкости. Содержание $T_3 + T_4$ амниотической жидкости меньше $T_3 + T_4$ крови матери, а содержание реверсивного rT_3 амниотической жидкости много выше rT_3 крови матери. Это обстоятельство означает, что преобладающий йодсодержащий гормон плода — rT_3. Измерение rT_3 в амниотической жидкости используют для диагностики *возможной* недостаточности функции щитовидной железы (гипотиреоидизм плода).

Триметиламинурия (синдром *рыбьего* запаха, #602079, 1q23–q25, ген *FMO3*) развивается при мутациях гена, кодирующего содержащую флавин монооксигеназу 3 (136132, КФ 1.14.13.8). Имеющие отвратительный запах триметиламины — про-

дукт кишечного бактериального брожения (субстрат — холин яичного желтка, печени, требухи, сыров, овощей, соевых бобов, гороха; триметиламины содержат морские рыбы). При триметиламинурии эти зловонные соединения выделяются с мочой, потом, выдыхаемым воздухом. Для гомозигот также характерны тахикардия, тяжёлые гипертензивные кризы (например, после употребления содержащего тирамин сыра).

Трипельфосфат — двойной фосфат аммония и магния, который встречается при щелочной реакции мочи.

Триптофанурия — нарушение метаболизма разной этиологии, дефекты всасывания α-аминокислот в почечных канальцах (снижается способность к конвертированию триптофана [т.] в кинуренин и далее в ниацин) и кишечнике (невсосавшийся т. разрушается кишечной флорой с образованием индольных соединений, способных окрашивать мочу в голубой цвет).

- **Болезнь *Хартнапа*** (*234500, ρ). Содержание т. в крови не увеличено; эта аминоацидурия характеризуется пеллагроподобной фоточувствительной кожной сыпью и преходящей мозжечковой атаксией.
- Триптофанурия с карликовостью (ρ) клинически сходна с болезнью *Хартнапа*, но нарушения всасывания т. в кишечнике не происходит (т.е. нет повышения экскреции производных т. с мочой).
- Гипертриптофанемия семейная (600627, ρ). Проявления: суставные боли, отставание в развитии, дефекты зрения, глазной гипертелоризм. Лабораторные данные: триптофанурия, гипертриптофанемия.

Патогенез. Среди аминокислот, обнаруживаемых в моче, преобладают производные т., необходимого для синтеза эндогенного витамина PP, поэтому клиническая картина характеризуется признаками недостаточности витамина PP. **Проявления**. · Пеллагроподобная фоточувствительная кожная сыпь. · Эмоциональная лабильность, возможны энцефалопатия, преходящая мозжечковая атаксия. · Экскреция с мочой производных т., образовавшихся в кишечнике и придающих ей голубой цвет (синдром *голубой пелёнки*). **Лечение**. · Никотинамид или никотиновая кислота. · Диета с высоким содержанием белка и низким содержанием т. **Примечание**. · *Хартнап* — имя больного, родители которого были двоюродными братом и сестрой.

Трисомия — наличие в клетке лишней хромосомы; вместо обычной пары гомологичных хромосом имеются три одинаковые хромосомы (см. также «Болезни хромосомные»).

Хромосомы 8 т. Типичны аномалии опорно-двигательного аппарата и лица: асимметрия, выступающий лоб, широкая спинка носа, гипертелоризм, косоглазие, вывернутая нижняя губа, высокое нёбо или расщелина нёба, оттопыренные ушные раковины, макроцефалия, длинное туловище и конечности, длинные и тонкие пальцы кистей и стоп, множественные контрактуры суставов, добавочные рёбра и позвонки, аплазия/гипоплазия надколенника, пороки развития сердца и мочевыводящей системы, снижение интеллекта, умеренная задержка моторного и речевого развития; в отличие от большинства других хромосомных синдромов, длина и масса тела при рождении часто нормальны. Преобладающий пол — мужской.

Хромосомы 13 т. — хромосомная болезнь, одна из форм анэуплоидий. Этиология: нерасхождение хромосом в одном из делений (чаще в первом) мейоза. Частота: 1:8000 живорождённых. Проявления: микроцефалия, долихоцефалия, микрофтальм, расщелина губы и нёба, постаксиальная полидактилия, маленькие низко посаженные уши, четырёхпальцевая складка на ладони, голопрозэнцефалия, аринэнцефалия, низкая масса плода при рождении, врождённые по-

роки сердца и почек, *стопа-качалка*, грыжи передней брюшной стенки, короткая грудина, сжатые в кулак кисти руки с перекрывающимися указательным и пятым пальцами. Пренатальная диагностика: УЗИ, пренатальная цитогенетика. Прогноз: большинство больных (до 90%) умирают вскоре после рождения или в первые месяцы жизни. Синонимы: трисомия D, *Патау* (*Патау*) синдром.

Хромосомы 18 т. (*Эдвардса* синдром) — хромосомная анэуплоидия, характеризующаяся выраженной задержкой психомоторного развития, множественными пороками развития. Частота: 0,14:1000 новорождённых. Синдром чаще наблюдают у девочек (3:1). Проявления: множественные врождённые пороки развития (дефект межжелудочковой перегородки, открытый *боталлов* проток, паховые и пупочные грыжи, пороки развития почек, гидронефроз, подковообразная почка, гидроуретер, менингомиелоцеле, расщелина губы и/или нёба, трахеопищеводный свищ, дивертикул *Меккеля*), задержка психомоторного и физического развития, микроаномалии (крипторхизм, низко расположенные деформированные ушные раковины, выступающий затылок, высокое нёбо, микрогнатия, сгибательные деформации пальцев, короткая шея, дополнительная кожная складка на шее). Метод исследования: кариотипирование. Лечение неэффективно.

Хромосомы 21 т., см. «Болезнь *Дауна*».

Частичная (парциальная) т. Под парциальной трисомией подразумевается наличие в кариотипе дополнительного хромосомного материала. Дополнительная часть может присоединиться к концу длинного или короткого плеча хромосомы или быть включена в нормальную хромосому в любом её участке. Часть дополнительной хромосомы может также быть расположена и отдельно от других хромосом, имея собственную центромеру — **малая**, или **маркёрная** хромосома. Фенотипические проявления определяются происхождением дополнительного хромосомного материала. Если дополнительный участок хромосомы имеет аутосомное происхождение, клиническая картина заболевания обычно складывается из диспластических признаков, отклонений или задержки в физическом развитии ребёнка, врождённых пороков сердца.

Трихинеллёз — гельминтоз из группы нематодозов, вызываемый трихинеллой (*Trichinella spiralis*); характеризуется лихорадкой, болями в мышцах, диспептическими явлениями, эозинофилией; человек заражается при употреблении в пищу мяса свиней и диких животных, поражённого личинками гельминта; встречается повсеместно.

Трихомониаз — инфБ, вызываемая мочеполовой трихомонадой; заражение человека происходит преимущественно половым путём; клинически проявляется симптомами поражения различных отделов мочеполовой системы. ⇔ трихомоноз.

Трихотиодистрофия — наследственное заболевание с ломкостью волос и ногтей (из-за уменьшенного содержания богатых цистеином матричных белков), ихтиозиформными изменениями кожи, физической и умственной отсталостью. 50% пациентов имеют повышенную фоточувствительность, связанную с дефектом эксцизионной репарации ДНК.

Трихоцефалёз — гельминтоз из группы кишечных нематодозов, вызываемый власоглавом (*Trichocephalus trichiuris*) и характеризующийся болями в животе, развитием диспептических явлений, колита, гипо- или нормохромной анемии; человек заражается при употреблении в пищу овощей, фруктов, ягод, загрязненных яйцами возбудителя. ⇔ трихиуриаз ⇔ трихуроз.

Тромбастения *Глянцманна* — геморрагический диатез (причина — точечная мутация гена гликопротеина IIb-IIIa, *273800, ρ, ℜ), проявляющийся нормальным

или увеличенным временем кровотечения; при нормальном времени свёртывания ретракция сгустка дефектна; при нормальном количестве тромбоцитов имеются их морфологические или функциональные аномалии ⇔ *Глянцманна* болезнь ⇔ тромбоцитастения ⇔ *Глянцманна* синдром ⇔ тромбастения *Глянцманна–Негеле.*

Тромбоксаны — группа соединений, химически связанных с Пг; образуются при циклооксигеназном окислении арахидоновой кислоты; влияют на агрегацию тромбоцитов, вызывают сокращение ГМК сосудов.

Тромбомодулин — гликопротеин, экспрессируемый на мембране эндотелиальных клеток и выполняющий роль рецептора для тромбина.

Тромбопластин (тканевый фактор) — трансмембранный гликопротеин. Т. инициирует внешний путь свёртывания крови посредством связывания с плазменным фактором VII (см. рис. 21–25). Образовавшийся комплекс конвертирует факторы IX и X в активные формы, которые, в свою очередь, запускают каскад реакций, приводящих к образованию фибрина.

Тромбопоэтин — белковый фактор (M_r 35 кД) пролиферации предшественников мегакариоцитов, их созревания и увеличения количества тромбоцитов; синтезируется главным образом в печени; т. — фактор не только пролиферации и дифференцировки тромбоцитов, но и выживания и пролиферации стволовых кроветворных клеток.

Тромбоспондин — многофункциональный белок, участвует в агрегации тромбоцитов и клеточной адгезии и как таковой регулирует миграцию клеток; вырабатывается многими клетками.

Тромбоцитопатия. Заболевание проявляется кожно-слизистой кровоточивостью тромбоцитарного типа, нормальным числом тромбоцитов (т.), но увеличенным временем кровотечения и нарушениями функциональных свойств т. (в частности, агрегации).

Этиология

- Индуцированная лекарствами дисфункция т. — наиболее частая причина тромбоцитопатий. † Аспирин вызывает ацетилирование мембран т., ингибируя синтез Пг, необходимых для нормального функционирования т. При большом количестве таких дефектных т. удлиняется время кровотечения, образуются геморрагии и усиливаются кровотечения при травмах. Эффект препарата сохраняется до полной замены дефектных клеток новой популяцией (обычно в течение 3–7 сут). † Другие противовоспалительные препараты (например, индометацин) вызывают аналогичную дисфункцию, но отличаются непродолжительным действием, исчезающим при отмене препарата.
- Дисфункция при уремии. Механизм патологии неясен; известно, что уремические токсины деполимеризуют высокомолекулярные полимеры фактора VIII.

Генетические аспекты

- *Глянцманна–Негели* болезнь, тип A (*273800, 17q21.1–q21.3, дефекты генов *GP2B*, *GP3A*, ρ или ℜ). Клинически: геморрагический диатез. Лабораторно: нормальное время свёртывания и количество т.; недостаточность ретракции тромба, нарушение морфологии т., снижение активности глицеральдегидфосфат дегидрогеназы и пируваткиназы в т., снижение способности т. к адгезии, нарушение агрегации т., аномалии гликопротеина IIb/IIIa. Синонимы: тромбастения *Глянцманна–Негели*, недостаточность гликопротеинов IIb–IIIa т.
- *Глянцманна–Негели* болезнь, тип B (*173470, 17q21.32, дефекты генов *ITGB3*, *GP3A*, ℜ). Клинически: неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения, по-

сттрансфузионная тромбоцитопения, геморрагический диатез. Лабораторно: недостаточность гликопротеина IIIa т., недостаточность ретракции тромба, нарушения агрегации т.

Лечение. Кровотечения у больных уремией могут уменьшаться при гемодиализе. Предполагают, что восстановление высокомолекулярных форм фактора VIII способно временно корригировать патологию; с этой целью вводят экзогенный фактор VIII в виде криопреципитата и активируют эндогенный фактор назначением десмопрессина.

Тромбоцитопения — пониженное содержание тромбоцитов в периферической крови, наиболее частая причина кровоточивости. При снижении числа тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9$/л удлиняется время кровотечения. В большинстве случаев петехии или пурпура появляются при снижении числа кровяных пластинок до $20–50 \cdot 10^9$/л. Серьёзное спонтанное кровотечение (например, желудочно-кишечное) или геморрагический инсульт возникают при т. менее $10 \cdot 10^9$/л.

Этиология и патогенез

- Т. может возникать как проявление лекарственной аллергии (аллергическая тромбоцитопения), обусловлена выработкой антитромбоцитарных АТ (аутоиммунная т.), вызвана инфекциями, интоксикациями, тиреотоксикозом (симптоматическая).
- У новорождённых т. может быть вызвана проникновением аутоантител больной матери через плаценту (трансиммунная т.).
- Патология тромбоцитопоэза. † Созревание мегакариоцитов избирательно подавляют тиазидные диуретики и другие препараты, особенно используемые при химиотерапии, этанол. † Особая причина т. — неэффективный тромбопоэз, связанный с мегалобластным типом кроветворения (возникает при дефиците витамина B_{12} и фолиевой кислоты, а также при миелодиспластическом и предлейкозном синдромах). В костном мозге выявляют морфологически и функционально аномальные (мегалобластные, диспластические) мегакариоциты, дающие начало пулу дефектных тромбоцитов, разрушающихся в костном мозге. † Амегакариоцитарная т. — редкая причина т., обусловленная врождённым дефицитом мегакариоцитарных колониеобразующих единиц.
- Аномалии формирования пула тромбоцитов возникают при элиминации тромбоцитов из кровотока, наиболее частая причина — депонирование в селезёнке. † В обычных условиях в селезёнке содержится треть пула тромбоцитов. † Развитие спленомегалии сопровождается депонированием большего числа клеток с исключением их из системы гемостаза. При очень больших размерах селезёнки возможно депонирование 90% всего пула тромбоцитов.
- Повышенное разрушение тромбоцитов на периферии — наиболее распространённая форма т.; такие состояния характеризуются укороченным периодом жизни тромбоцитов и увеличенным числом мегакариоцитов костного мозга. Эти расстройства обозначаются как иммунная или неиммунная тромбоцитопеническая пурпура.

Генетические аспекты

- Т. (*188000, ℜ). Клинически: макротромбоцитопения, геморрагический диатез, аплазия рёбер, гидронефроз, рецидивирующая гематурия. Лабораторно: аутоантитела к тромбоцитам, укорочение жизни тромбоцитов, увеличение времени свёртывания, турникетная проба в норме, дефекты плазменного компонента гемостаза.
- Аномалия *Мая–Хегглина* (синдром *Хегглина*, 155100, ℜ). Макротромбоцитопения, базофильные включения в нейтрофилах и эозинофилах (тельца *Дёле*).

- Т. врождённая (600588, делеция 11q23.3–qter, ℜ). Клинически: врождённая дисмегакариоцитарная т., незначительно выраженный геморрагический синдром. Лабораторно: делеция 11q23.3–qter, увеличение количества мегакариоцитов, гигантские гранулы в тромбоцитах периферической крови.
- Т. циклическая (188020, ℜ). Геморрагический диатез, циклическая нейтропения.
- Синдром *Бернара–Сулье*.
- Синдром *серых* тромбоцитов (недостаточность α-гранул, 139090, ℜ). Клинически: увеличение размеров тромбоцитов, серая окраска. Лабораторно: снижение количества α-гранул и тромбоцитспецифических белков α-гранул.

Проявления определяются основным заболеванием, вызвавшим т..

Тромбоцитоз идиопатический — миелопролиферативное заболевание (*187950, тромбоцитемия эссенциальная, 3q26.3–q27, дефект гена тромбопоэтина *THPO*, ℜ), характеризующееся повышением количества тромбоцитов, гиперплазией мегакариоцитарного ростка и склонностью к тромбозам или кровотечениям.

Тромбоциты (кровяные пластинки) — фрагменты цитоплазмы находящихся в красном костном мозге мегакариоцитов. Количество т. в циркулирующей крови — $190–405 \cdot 10^9$/л. Размер — 3–5 мкм. Две трети т. циркулирует в крови, остальные депонированы в селезёнке. Продолжительность жизни — 8 дней. Старые и дефектные т. фагоцитируются в селезёнке, печени и костном мозге.

Гранулы т.

α-гт. т. (300–500 нм) наиболее значимы для осуществления функций т. и содержат разнообразные вещества. Так, фактор 4 т. регулирует проницаемость стенки сосудов, мобилизацию Ca^{2+} из кости, хемотаксис моноцитов и нейтрофилов, способен нейтрализовать антикоагуляционные свойства гепарина. Тромбоцитарный фактор роста PDGF и трансформирующий фактор роста β (TGFβ), как и фактор 4, выступают в роли хемоаттрактантов для лейкоцитов и фибробластов. PDGF также влияет на пролиферацию многих клеток и имеет большое значение при заживлении ран, поскольку стимулирует пролиферацию фибробластов, ускоряя заживление. Тромбоспондин, секретируемый активируемым т., связывается с GP IIIb плазмолеммы и внеклеточными компонентами (гепарином, фибриногеном, фибронектином, коллагеном типа V, ламинином, плазминогеном), способствуя адгезии и агрегации т. Фактор V необходим в качестве кофактора для опосредованной фактором Xa активации протромбина с последующим его конвертированием в тромбин. В активированных т. фактор V встраивается в плазмолемму и в виде Va служит рецептором для фактора Xa (рис. 21–25). GMP-140 (селектин P) — мембранный белок α-г., при активации и дегрануляции т. встраивается в плазмолемму и служит рецептором адгезии. α-Г. содержат также фибронектин, фибриноген, фактор *фон Виллебранда*.

Другие гт. тт.

- δ-гт. (250–300 нм) накапливают P_i, АДФ, АТФ, Ca^{2+}, серотонин и гистамин.
- λ-гт. (200–250 нм) содержат лизосомные ферменты, могут участвовать в растворении тромба.
- Микропероксисомы — немногочисленные гранулы, обладающие пероксидазной активностью.

Плазматическая мембрана т. окружена толстым слоем гликокаликса, богатым кислыми гликозаминогликанами и образующим фибриллярные мостики между мембранами соседних т. при их агрегации. В составе гликокаликса присутствуют Ca^{2+} и АДФ, усиливающие адгезию и агрегацию при образовании тромба.

П.м. содержит гликопротеины, выполняющие роль рецепторов адгезии и агрегации. Так, гликопротеин Ib (GP Ib, Ib-IX) важен для адгезии т. в ходе начальных этапов тромбообразования, связывается с фактором *фон Виллебранда* и подэндотелиальной соединительной тканью. Гликопротеин IV (GP IIIb) — рецептор для тромбоспондина, участвует в адгезии т. Гликопротеин IIb-IIIa (GP IIb-IIIa) — рецептор фибриногена, фибронектина, тромбоспондина, витронектина, фактора *фон Виллебранда*; способствует адгезии и агрегации т., опосредуя формирование между ними «мостиков» из фибриногена.

Цитоплазма т. содержит в большом количестве митохондрии, элементы комплекса *Гольджи* и рибосомы, а также гранулы гликогена и ферменты для аэробного и анаэробного дыхания. Периферическая часть ц. содержит актин, миозин, гельзолин и другие контрактильные белки, участвующие в округлении т. и ретракции тромба. Имеются также пучки микротрубочек, циркулярно расположенные под плазмолеммой. Эти микротрубочки необходимы для сохранения овальной формы т. В ц. рассеяны узкие, неправильной формы мембранные трубочки, составляющие плотную тубулярную систему; трубочки содержат циклооксигеназу и пероксидазу. Циклооксигеназа необходима для окисления арахидоновой кислоты и образования тромбоксана $ТХА_2$, способствующего агрегации т. По периферии т. расположены анастомозирующие краевые мембранные канальцы, открывающиеся во внеклеточную среду; их мембраны связаны с элементами цитоскелета. Вероятно, система этих канальцев участвует в секреции содержимого гранул т.

Функции тт. Тт. участвуют в аллергических реакциях, а также в свёртывании крови и восстановлении целостности стенки сосуда, секретируя ангиогенные факторы. При активации рецепторов к Fc-фрагменту IgE т. секретируют факторы, обладающие высокой дегрануляционной активностью, — фактор т. PF_4 и фактор высвобождения гистамина HRF, стимулирующие выделение содержимого гранул тучных клеток. В физиологических условиях т. не прикрепляются к эндотелию сосуда. Частично это связано с тем, что эндотелиальные клетки вырабатывают простациклин ($ПгI_2$), препятствующий адгезии т. к стенке сосуда. При нарушении целостности сосудистой стенки формируется тромб. Практически немедленно после повреждения происходит сужение просвета сосудов, запускается каскад биохимических реакций тромбообразования. Тт. способствуют образованию тромба, создавая поверхность для сборки комплекса белков коагуляции. В повреждённом участке сосуда происходят адгезия и агрегация тт. Ранние события агрегации — изменение формы и первичная агрегация — обратимы, так что слабо агрегированные тт. могут отделяться от гемостатических пробок и возвращаться в кровоток.

Туберкулёма — опухолевидный инкапсулированный очаг творожистого некроза в лёгких или других внутренних органах при вторичном туберкулёзе.

Тургор (от лат. turgeo — быть наполненным, набухшим) — состояние наполненности (упругости) тканей.

Тюбаж — беззондовое рефлекторное освобождение жёлчного пузыря от содержимого.

Увеит — воспаление сосудистой оболочки глазного яблока — иридоциклохориоидит. **Задний у.** — воспаление собственно сосудистой оболочки глаза (хориоидит), **передний у.** — воспаление радужки и ресничного тела (иридоциклит).

Узел

***Вирховский* у.** — плотный, пальпируемый лимфатический у., расположенный между верхним краем левой ключицы и наружным краем грудино-ключично-сосцевидной мышцы, который часто является метастазом рака желудка.

⇔ сигнальный у. ⇔ *вирховский* метастаз ⇔ яремный лимфатический у. ⇔ *вирховская* железа.

Подагрический у. (tophus podagricus, tophus uricus) — плотный очаг фиброза подкожной клетчатки, возникающий при подагре вокруг зоны выпадения уратов и некроза тканей.

Предсердно-желудочковый у. — небольшое скопление атипичных кардиомиоцитов в правом предсердии; проводит импульсы от синусно-предсердного у. по предсердно-желудочковому пучку *Хиса* к желудочкам. ⇔ атриовентрикулярный (АВ) у. ⇔ *Ашофа-Тавары* у.

Синусно-предсердный у. — скопление атипичных кардиомиоцитов под эпикардом верхнего конца пограничной борозды, между ушком правого предсердия и местом впадения верхней полой вены; начальная часть проводящей системы сердца, ведущий центр автоматии сердца, главный водитель ритма сердца. - ⇔ синоатриальный у. ⇔ синоаурикулярный у. ⇔ синусный у. ⇔ *Кифа—Флека* у.

Уремия — патологическое состояние, обусловленное задержкой в крови азотистых шлаков, ацидозом и нарушениями электролитного, водного и осмотического равновесия при почечной недостаточности. ⇔ азотемия.

Уропорфирин — продукт распада гема, выделяемый с мочой.

Фавизм — состояние, возникающее при употреблении в пищу некоторых видов бобовых и ингаляции пыльцы их цветов или приёма некоторых ЛС (примахина, сульфаниламидов и др.); характерны высокая температура, головная боль, боли в животе, анемия, упадок сил и кома; наблюдается при недостаточности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы. ⇔ анемия примахиновая.

Факоматозы — наследственные заболевания, характеризующиеся сочетанием поражения кожи (участки гипо- и гиперпигментации, ангиомы, телеангиэктазии) и нервной системы (эпилептиформные припадки, расстройства экстрапирамидной системы, умственное недоразвитие). К ф. отнесены туберозный склероз, нейрофиброматоз, болезнь *Стёрджа—Уэбера* и *Хиппеля—Линдау*, синдром *Луи--Бар* и др. Характерны различные типы патологических процессов кожи и образование опухолей в одной или более областях, включая кожу, головной мозг, сетчатку, сердце, лёгкие, печень, почки, кости.

Фактор

В-лимфоциты стимулирующий ф. 2 — ИЛ6.

Активации тромбоцитов ф. (PAF, ф. агрегации тромбоцитов) — вещество (1*О*-алкил-2-ацетил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин), выделяющееся из тучных клеток и других клеток воспаления; мощный вазо- и бронхоконстриктор, важный медиатор аллергической реакции немедленного типа, вызывает агрегацию тромбоцитов.

Активации нейтрофилов ф. — ИЛ8.

Анафилаксии медленно реагирующий ф. [от англ. slow-reacting substance (of anaphylaxis), SRS, SRS-A] — продукты расщепления арахидоновой кислоты — лейкотриены C_4, D_4 и E_4, вырабатываются тучными клетками при аллергической реакции, в том числе при анафилактическом шоке; вызывают медленное, но более продолжительное, чем гистамин, сокращение ГМК.

Антинуклеарный ф. — содержащийся в сыворотке крови ф., обладает строгим сродством к ядрам клеток; обнаруживают с использованием флюоресцирующих АТ при ревматическом артрите, СКВ.

Ангиогенеза ф. А.ф. стимулируют образование кровеносных сосудов. Это ф. роста, продуцируемые опухолями, компоненты внеклеточного матрикса, а.ф., вырабатываемые самими эндотелиальными клетками. Ангиогенез стимулируют

сосудистый эндотелиальный ф. роста (VEGF), ангиогенин, ф. роста фибробластов (aFGF — кислый и bFGF — щелочной), трансформирующий ф. роста α (TGFα). Все а.ф. можно подразделить на две группы: первая — прямо действующие на эндотелиальные клетки и стимулирующие их митозы и подвижность, и вторая — ф. непрямого влияния, воздействующие на макрофаги, которые, в свою очередь, выделяют ф. роста и цитокины. К ф. второй группы относят, в частности, ангиогенин. В ответ на действие а.ф. эндотелиальные клетки начинают размножаться и менять свой фенотип. Пролиферативная активность клеток может увеличиваться в 100 раз. Эндотелиальные клетки через собственную базальную мембрану проникают в прилежащую соединительную ткань, участвуя в формировании почки капилляра. По окончании действия а.ф. фенотип эндотелиальных клеток возвращается в исходное «спокойное» состояние. На более поздних стадиях ангиогенеза в ремоделировании сосуда участвует ангиопоэтин-1, с действием которого также связывают стабилизирующее влияние на сосуд.

Антигемофильный ф. человека — лиофилизат ф. VIII, полученный из плазмы крови человека; используется как гемостатик при гемофилии. ⇔ антигемофильный глобулин.

Антинуклеарный (АНФ), или **антиядерный ф.** — гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с различными компонентами клеточного ядра. АНФ выявляют у 95% больных СКВ, а его отсутствие в подавляющем большинстве случаев свидетельствует против диагноза СКВ. Характер ядерной иммунофлюоресценции в определённой степени отражает специфичность различных типов антиядерных АТ. При СКВ обычно обнаруживают гомогенную (АТ к ДНК, гистону), реже периферическую (АТ к ДНК) или крапчатую (АТ к S_m, R_o/L_a) иммунофлюоресценцию. Для определения аутоантител к определённым ядерным и цитоплазматическим аутоантигенам используют различные иммунологические методы (иммуноферментный, радиоиммунологический, иммуноблотинг, иммунопреципитация).

Внешний ф. — витамин B_{12}.

Внутренний ф., см. «Фактор *Касла*».

Волчанки красной фф. — антинуклеарные АТ в крови больных диссеминированной красной волчанкой, подтверждённой волчаночно-клеточным феноменом — образованием LE-клеток в присутствии LE-фф.

Гемостаза фф. можно подразделить на прокоагулянты, антикоагулянты и фибринолитические.

Плазменные фф. свёртывания (прокоагулянты), см. «Факторы свёртывания».

противосвёртывающей фф. системы (антикоагулянты): антитромбин III, гепариноподобные протеогликаны дерматансульфат и гепарансульфат, белки C и S, кофактор II гепарина.

системы фибринолиза фф. (плазмин, белок C).

Инсулиноподобный ф. роста, см. «Соматомедины».

***Касла* внутренний ф.** — мукопротеин, секретируемый добавочными клетками выходной части желёз дна и тела желудка; связывает цианкобаламин и способствует его адсорбции кишечной стенкой; дефицит в.ф. (11q13, p) может приводить к анемии.

***Кристмаса* ф.** — фактор свёртывания крови IX.

Колониестимулирующие фф. — белковые ф., необходимые для выживания, пролиферации и дифференцировки гемопоэтических клеток. Они носят имя клеток, на которые оказывают стимулирующее влияние. Это колониестимулирующий ф. гранулоцитов (G-CSF), колониестимулирующий ф. гранулоцитов и

макрофагов (GM-CSF), колониестимулирующий ф. макрофагов (M-CSF) и колониестимулирующий ф. для многих клеточных типов (ИЛ3). Эти фф. вырабатывают макрофаги, Т-лимфоциты, эндотелий, фибробласты.

Комплемента хемотаксический ф. — активированный комплекс из пятого, шестого и седьмого компонентов системы комплемента (С5,6,7), вызывает хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов. Аналогичную активность проявляет и С3.

Красной волчанки ф. — антиядерные Ig в крови больных СКВ, подтверждённой волчаночно-клеточным феноменом — образованием LE-клеток в присутствии LE-фактора.

***Мюллеров* ингибирующий ф.** Клетки *Сертоли* яичек плода секретируют пептидный ф., вызывающий регрессию парамезонефрических (*мюллеровых*) протоков у плода мужского пола. Мутации гена, кодирующего ф., приводят к билатеральному крипторхизму, паховым грыжам (в грыжевом мешке находятся маточные трубы, матка).

Натриуретические фф. — мощные гипотензивные фф., кодируются 3 генами: *ANP* кодирует атриопептин, *BNP* — н.ф. мозга, *CNP* — н.ф. типа С. Атриопептин и н.ф. мозга синтезируют кардиомиоциты правого предсердия, желудочков сердца у плода и в послеродовом периоде, желудочков сердца при его гипертрофии, а также некоторые нейроны ЦНС. Н.ф. типа С синтезируется в мозге, а также клетками эндотелия кровеносных сосудов. Мишени н.ф. — клетки почечных телец, собирательных трубочек почки, клубочковой зоны коры надпочечников, ГМК сосудов. Рецепторы трёх типов для н.ф. — мембранные белки, активирующие гуанилатциклазу, экспрессируются в ЦНС, сосудах, почке, коре надпочечника, плаценте. В почке синтезируется специфичная только для этого органа атриопептидаза. Функции н.ф. — контроль объёма внеклеточной жидкости и гомеостаза электролитов (угнетение синтеза и секреции альдостерона, ренина, вазопрессина). Н.фф. оказывают сосудорасширяющее воздействие. Предсердный н.ф., синтезируемый кардиомиоцитами правого предсердия, усиливает экскрецию натрия почками; синтез ф. и содержание его в крови увеличены при сердечной недостаточности.

Нейротрофические фф. — группа фф., образующихся в нейронах, а также в других клетках нервной системы и влияющих на разные клетки (чаще всего на нейроны).

- **Нейротрофины** — н.фф., действующие через рецепторы, связанные с тирозин киназами trk; семейство нейротрофинов включает ф. роста нервов (NGF), мозговой нейротрофический фактор (BDNF), нейротрофин-3, нейротрофин-4/5, нейротрофин-6.
- **Н. ресничный (цилиарный) ф.** (CNTF) вырабатывается в *шванновских* клетках периферических нервов и в астроцитах; известен как «ф. повреждения», т.к. синтезируется при повреждениях нерва и мозга; регулирует регенерацию аксонов поврежденных мотонейронов.

Нейтрофилов активации (хемотаксиса) ф. — ИЛ8.

Некроза опухолей ф. (TNF, от Tumor Necrosis Factor) — многофункциональный цитокин, реализующий эффекты посредством рецепторов двух типов (TNF-R55, TNF-R75); поскольку TNF имеет выраженные цитостатический и цитотоксический эффекты по отношению к злокачественным клеткам, а также стимулирует иммунную систему, было предложено использовать TNF как противоопухолевое средство; однако, токсические эффекты TNF сдерживают применение этой терапии; разрабатывают модифицированные формы TNF, имеющие преимущественно противоопухолевый эффект.

Н.о.ф. α (TNFα) — вырабатываемый активированными моноцитами и макрофагами цитокин; связанный с мембраной предшественник ф. состоит из 233 аминокислотных остатков, активная форма — из 157 (процессинг предшественника катализируют металлопротеиназы межклеточного матрикса); мощный иммуномодулятор и воспалительный агент, провоцирующий развитие ревматоидного артрита, множественного склероза, эндотоксинового шока, кахексии при раке и ВИЧ-инфекции; ф. стимулирует также кладку яиц шистосомами в воротной системе печени. ⇔ кахектин.

Н.о.ф. β **ф.** (TNFβ), см. «Лимфотоксин».

Оксид азота (**NO**), см. «Оксида азота синтетаза» в статье «Недостаточность ферментов».

Очищающие фф. — липопротеиновые липазы (ЛПЛазы), катализирующие гидролиз связанных с белками триглицеридов при наличии акцептора.

Плазменные свёртывания крови фф., см. «Факторы свёртывания».

Подавляющий миграцию макрофагов ф. (MIF) — растворимый фактор с M_r ≈12,5 кД, вырабатываемый лимфоцитами сенсибилизированного организма в ответ на антигенную стимуляцию; тормозит миграцию моноцитов/макрофагов.

Предсердный натриуретический ф., См. «Факторы натриуретические».

Пропердиновые фф. **п.А ф.** — компонент пропердиновой системы; гидразин-чувствительный β_1-глобулин (С3); **п.В ф.** — белок нормальной сыворотки, компонент пропердиновой системы (С3-проактиватор); **п.D ф.** — α-глобулин нормальной сыворотки, входящий в пропердиновую систему (С3 проактиватор конвертаза); **п.Е ф.** — сывороточный белок, вовлекаемый в активацию С3.

Роста фф.

Гепатоцитов р.ф. продуцируется стромальными клетками костного мозга. Опосредованно (инициируя образование цитокинов) стимулирует пролиферацию стволовых кроветворных клеток.

Инсулиноподобные р.ф., см. «Соматомедины».

Нервов р.ф. (NGF) относится к семейству нейротрофинов; контролирует развитие постганглионарных симпатических и чувствительных нейронов.

Сосудистый эндотелиальный р.ф. (VEGF). VEGF — гликопротеин, митоген (в особенности эндотелиальных клеток); экспрессию ф. (как и его рецепторов) стимулирует гипоксия. VEGF, в отличие от другого ангиогенного фактора — ангиопоэтина-1, участвует в ранних стадиях развития сосуда. Через свои рецепторы VEGF контролирует ангиогенез в ходе эмбрионального развития. Клетки многих опухолей экспрессируют VEGF, стимулируя таким образом ангиогенез с последующим разрастанием опухоли и её метастазированием. В энхондральном остеогенезе VEGF — необходимый фактор, координирующий, с одной стороны, гибель хондроцитов, а с другой — ангиогенез и формирование костной ткани в эпифизарной пластинке.

Трансформирующие р.ф. (TGF) — два полипептидных ф. роста.

Т.р.ф. α (TGFα) — цитокин, стимулирующий пролиферацию эпителиальных клеток, включая эпидермальные; получен из кондиционированных трансформированными клетками сред; продуцируется клетками нормальных тканей в эмбриогенезе и некоторыми клетками во взрослом организме.

Т.р.ф. β — один из множества цитокинов семейства трансформирующих фф. роста; выделен из почек и тромбоцитов; подавляет рост клеток эндотелия, стимулирует заживление ран.

Тромбоцитарный р.ф. (PDGF, от Platelet–Derived Growth Factor) обладает митогенными свойствами, вызывает пролиферацию эндотелия и других клеток мезенхимного происхождения.

Фибробластов р.ф. (ФРФ, FGF). ФРФ относятся к семейству связывающих гепарин ФРФ, различают: кислый ФРФ (acidic FGF, FGF-1, aFGF) и основный ФРФ (basic FGF, FGF-2, bFGF); FGF-2 — мощный стимулятор ангиогенеза.

Эпидермальный р.ф. (EGF) стимулирует рост эпидермиса и процесс ороговения; в больших дозах тормозит рост организма, развитие волос и вызывает жировую инфильтрацию печени.

Свёртывания (крови плазменные) фф. — различные компоненты плазмы, реализующие образование сгустка крови (см. также рис. 21—25).

I — фибриноген, превращающийся в фибрин под влиянием тромбина.

II — протромбин, превращающийся в тромбин под влиянием ф. Xa, мембран тромбоцитов и других клеток, Ca^{2+} и ф. Va.

IIa — тромбин.

III — тканевой ф. (тромбопластин) запускает внешний механизм свёртывания взаимодействием с ф. VII (образуется ф. VIIa).

IV — Ca^{2+}.

V. Недостаточность ф. ведёт к развитию редко встречающейся парагемофилии (ρ); гетерозиготы имеют уменьшенное содержание ф. V, но у них отсутствует склонность к кровотечениям; точечная мутация гена ф. V (ф. $V_{ЛЕЙДЕН}$) является фактором риска венозных тромбозов. ⇔ проакцелерин.

Va — акцелерин.

VII. Известна следующая патология ф. VII: 1) врождённая недостаточность ф. VII с пурпурой и кровоточивостью слизистых оболочек (ρ); 2) приобретённая недостаточность ф. VII (дефицит витамина K, период новорождённости, введение протромбинопенических препаратов); 3) приобретённый избыток ф. VII у некоторых больных с тромбоэмболиями; ф. VII в присутствии тканевого тромбопластина, Ca^{2+} и ф. V ускоряет превращение ф. IX в ф. IXa, ф. X в ф. Xa.

VIII. Участвует в образовании комплекса с ф. IXa, тромбоцитами, Ca^{2+}, который приводит к активации ф. X.; недостаточность ф. VIII приводит к развитию классической гемофилии A (ϰ, рецессив, Xq28, *134500; ℜ, *134500 — вариант болезни *фон Виллебранда*?), наблюдающейся только у мужчин; время свёртывания крови увеличено, конверсия протромбина замедлена. ⇔ антигемофилический глобулин A ⇔ антигемофильный ф.; **Терминология**: **VIII:C** — коагулирующая активность комплекса ф. VIII-*фон Виллебранда* ф. [ффB], комплекс связывается с местами повреждения эндотелия, формируя поверхность для прикрепления тромбоцитов (отсутствует при гемофилии A, нормальна или уменьшена при болезни *фон Виллебранда*); **VIII:*R*** — ристоцетиновый (ристомициновый) кофактор: свойство ф. VIII-ффB поддерживать вызванную ристоцетином агглютинацию тромбоцитов (утеряно или уменьшено при болезни *фон Виллебранда*, нормально при гемофилии A); **VIII:Ag** — определяемое гетерологичными АТ свойство антигенности ф. VIII-ффB (нормально, уменьшено или отсутствует при болезни *фон Виллебранда*, нормально при гемофилии A; **ф. VIII (VIII:C)-ффB**: полагают состоящим из: VIII:C + ффB (VIII*R*:*R* + VIII:Ag).

IX (*Кристмаса* ф.). Недостаточность ф. приводит к развитию гемофилии B (болезнь *Кристмаса* [Christmas, Кристмас — фамилия ребёнка с гемофилией], ϰ, рецессив), похожей на гемофилию A; активная форма ф. — ф. IXa; имеется комбинированная недостаточность ф. VIII и ф. IX [ℜ, *134510]

X — *Стюарта* ф., *Стюарта-Прауэр* ф. (фамилии больных с недостаточностью ф. X). Активная форма ф. — ф. Xa, недостаточность ф. X приводит к дефектам свёртывания (ρ, 13q34, *227600).

XI — компонент плазмы крови, абсорбируемый на поверхности стекла; недостаточность ф. XI приводит к кровоточивости (ρ, *264900, 4q35); активная форма — ф. XIa, сериновая протеаза, превращающая ф. IX в ф. IXa. ⇔ плазменный предшественник тромбопластина.

XII. Недостаточность ф. XII (ρ, *234000, 5q33-qter) приводит к увеличению времени свёртывания венозной крови, кровотечения наблюдаются редко; активная форма — ф. XIIa (активирует фф. VII и XI, превращает ф. XI в его активную форму — ф. XIa). ⇔ *Хагемана* ф. (Хагеман — больной, у которого в 1963 г. идентифицирован ф. XII).

XIII — активированный тромбином ф. XIII (ф. XIIIa); стабилизирует фибриновый сгусток, образуя нерастворимый фибрин. Патология: недостаточность CE A (ℜ, *134570, *6p25-p24*, кровоточивость, олигоспермия у гомозигот, гемартрозы); недостаточность CE B [ρ, *134580, 1q31.2-q32.3, наклонность к кровотечениям]. Синонимы: фибринстабилизирующий ф., Лаки-Лорана ф., фибриназа.

Солнцезащитный ф. — соотношения минимальных доз УФ—облучения, способных вызвать образование эритемы при отсутствие прямой инсоляции.

Сопряжения фф. — белки, восстанавливающие фосфорилирующую способность митохондрий (образование АТФ) при разобщении окисления и фосфорилирования.

Стволовых клеток ф. (SCF) поддерживает выживание, пролиферацию и миграцию ранних потомков стволовых клеток. ⇔ *c-kit*-лиганд.

Стимуляции В-лимфоцитов ф. — ИЛ6.

***Стюарта* ф.**, ***Стюарта-Прауэр* ф.** — протромбиназа, ф. свёртывания X.

Транскрипции фф., специфически связываясь с генами, инициируют (активаторы) или подавляют (репрессоры) синтез мРНК; имеется огромное количество т. фф.

Тромбоцитов активации ф. (PAF), см. «Фактор активации тромбоцитов».

***фон Виллебранда* ф.** — крупный белок крови, гетерогенная популяция гликопротеиновых мультимеров (M_r от 500 до 10 000 кД), синтезируется в мегакариоцитах и эндотелиальных клетках. В основном сосредоточен в гранулах тромбоцитов и в эндотелиальных клетках, частично присутствует в плазме, базальной мембране эндотелия. Клетки эндотелия содержат наиболее крупные мультимеры ффВ в удлинённых органеллах — тельцах *Вайбеля—Паладе*. ФфВ преимущественно связывается с гликопротеинами Ib и IIb-IIIa тромбоцитов, содержит центры связывания с коллагеном базальной мембраны и подэндотелия. ФфВ способствует адгезии тромбоцитов к повреждённому участку стенки сосуда; образует нековалентный комплекс с фактором VIII, предохраняя его от протеолиза. См. также «Факторы свёртывания, VIII».

***Хагемана* ф.** — плазменный фактор свёртывания крови XII.

Хемотаксиса нейтрофилов ф. — ИЛ8.

Фасцикуляция — непроизвольное сокращение или подёргивание групп мышечных волокон (более выражено по сравнению с фибрилляцией). ⇔ фасцикулярные подёргивания.

Фасциолёз (*fasciolosis*) — гельминтоз из группы трематодозов, вызываемый печеночной и гигантской фасциолами (*Fasciola hepatica*, *Fasciola gigantea*), протекающий с явлениями холангита, холецистита и гепатохолангита; человек заражается при проглатывании личинок возбудителя с водой и растениями.

Фенилкетонурия (фенилпируватная олигофрения) — наследственная болезнь (классическая ф. — недостаточность фенилаланин 4-монооксигеназы, иногда гуанидин трифосфат циклогидролазы, дигидроптерин редуктазы, 6-пируоил тетрагидроптерин синтетазы; дефект образования *l*-тирозина, повышенное содержа-

ние фенилаланина в крови (гиперфенилаланинемия) и моче (также повышенная экскреция фенилпирувата), накопление в организме фенилаланина и его метаболитов; проявляется поражением мозга, что приводит к тяжёлым расстройствам развития, умственной отсталости, нарушениям движений и мышечного тонуса, судорожным припадкам, дефициту миелинизации, экземе. Известно несколько форм ф. (все — ρ), суммарная частота —1:7000-1:10 000 новорождённых.

Частота ф. Выявлены значительные этнические и географические различия в частоте разных мутаций при наиболее распространённой классической ф. Частота классической формы изменяется — 1:4500 в Ирландии, 1:8000 среди белого населения США, 1:12000 в Италии, 1:16000 в Швейцарии до значительного снижения у таких этнических групп, как афроамериканцы (1:50 000), китайцы и японцы, евреи ашкенази. Необычно редко наблюдают ф. в Финляндии (реже 1:100 000), к 1995 г. было выявлено 4 больных.

Генетические аспекты. Известно более 200 различных мутаций гена фенилаланингидроксилазы. Большинство из них сцеплено с определёнными гаплотипами полиморфизма длины рестрикционных фрагментов и числа тандемных повторов. Главная мутация для славянских народов — R408W/HP 2/VNTR3. Исследование, проведённое в Татарстане, показало существенное различие в частоте этой мутации среди больных фенилкетонурией русской (78%) и татарской (37%) национальностей; среди больных татарской национальности в 40% отмечают мутации, характерные для средиземноморских, в том числе тюркских, популяций (R261Q и др.), и не выявлено мутаций, характерных для восточных (монголы) народов.

Фенокопия — клинический синдром, сходный по своим проявлениям с наследственным заболеванием, но имеющий негенетическую природу возникновения.

Феномен

***Артюса* ф.** — местная острая аллергическая реакция — гиперергическая воспалительная реакция с некрозом тканей, вызываемая преципитацией комплекса «Аг-АТ» в сосудистой стенке и тканях; в клинике может возникать как осложнение при введении различных сывороток и ЛС (например, антибиотиков). Впервые ф.А. был воспроизведён в эксперименте на животных в лаборатории известного патолога П. Эрлиха его сотрудником Артюсом. В изучении патогенеза этой реакции принимал участие находившийся на стажировке российский патофизиолог Г.П. Сахаров.

Волчаночно-клеточный ф. (*LE*-феномен, *Харгрейвса* феномен) — наблюдаемый при СКВ фагоцитоз лейкоцитами клеточных ядер, разрушенных антинуклеарными АТ, с формированием клеток СКВ.

***Вольфа—Чайкоффа* ф.** — гипотиреоз, вызванный введением в предрасположенный организм препаратов йода (обычно в большой дозе).

Йод-Базедов ф. — гипертиреоз, вызванный введением препаратов йода (обычно в большой дозе). См. «Зоб диффузный токсический».

Молекулярной мимикрии ф. обусловлен способностью многих вирусов неспецифически активировать В-лимфоциты и индуцировать синтез гетероспецифичных АТ, перекрёстно реагирующих с клеточными структурами хозяина, включающими антигенные регионы, структурно сходные с Аг возбудителя.

Первой дозы ф. — первый приём антигипертензивного средства приводит к выраженному снижению АД, что необходимо учитывать при назначении лечения.

***Рейно* ф.** (*Рейно* синдром) — спазм артерий пальцев с побледнением и онемением последних.

Экспираторной компрессии ф. заключается в сдавлении бронхиол и альвеолярных ходов в результате увеличения транспульмонального давления на их стенки во

время интенсивного выдоха. При эмфиземе лёгких ф. потенцируется в результате разрушения межальвеолярных перегородок и снижения эластичности ткани лёгких.

***Шомоги* ф.** — развитие реактивной гипергликемии вслед за гипогликемией при диабете.

Фенотип — наблюдаемые признаки, проявляющиеся в результате действия генов в определённых условиях среды.

Феохромоцитома — обычно доброкачественная, гормонально активная опухоль, происходящая из хромаффинных клеток (чаще из мозговой части надпочечника); характерна увеличенная и по типу кризов секреция катехоламинов; часто имеет наследуемый характер (например, *171300, *Ip*, ℜ), может сочетаться с нейрофиброматозами, семейным полиэндокринным аденоматозом. Для характеристики ф. можно использовать «правило десяти»: в 10% случаев ф. семейная, в 10% — двусторонняя, в 10% — злокачественная, в 10% — множественная, в 10% — вненадпочечниковая, в 10% развивается у детей. ⇔ опухоль хромаффинная - ⇔ феохромобластома ⇔ хромаффин(оцит)ома.

Ферритин — белок, содержащий до 23% железа, образующийся из апоферритина при соединении с Fe(III); обнаружен в слизистых оболочках кишечника, селезёнке, печени, красном костном мозге, ретикулоцитах; функции: регулятор запасов железа, транспорт железа из просвета кишечника в кровь.

Фетопротеины — α-глобулины, синтезируемые клетками эмбриональной печени и находящиеся в крови плода; в сыворотке крови взрослого человека ф. обнаруживают при гепатоцеллюлярном раке печени, тератобластоме яичка и яичника и некоторых других опухолях. ⇔ глобулины сывороточные эмбриональные.

Фетоскопия — процедура, позволяющая визуально обследовать плод в матке при помощи волоконно-оптической техники.

Фибрилляция

Желудочков ф. и трепетание. Трепетание желудочков — синусоидальная или зигзагообразная кривая на ЭКГ с частотой 240–280 в минуту. Ф.ж. — отсутствие на ЭКГ комплексов *QRS* и зубцов *T*, вместо них наблюдают колебания электрокардиографической кривой с изменчивой амплитудой и периодичностью (хаотичный ритм). При этих нарушениях ритма сердца возникает остановка кровообращения, поэтому необходима немедленная реанимация. Причинами трепетания и ф.ж. могут быть инфаркт миокарда, электролитные нарушения (гипокалиемия), переохлаждение, электротравма, воздействие ЛС. При возникновении трепетания и ф.ж. проводят электрическую дефибрилляцию и реанимационные мероприятия. Для предупреждения внезапной смерти, обусловленной пароксизмальной ф.ж., проводят имплантацию кардиовертера-дефибриллятора.

Предсердий ф. — нерегулярное сокращение групп кардиомиоцитов с частотой 400–700 в минуту, приводящее к отсутствию координированной систолы предсердий. Выделяют две формы ф.п.: пароксизмальную (приступообразную) и хроническую (постоянную). Пароксизмальная ф.п. продолжается до 2 сут. Сохранение более 2 сут расценивают как хроническую форму. Ф.п. наблюдают у 0,5% населения (среди лиц старше 65 лет у 5%). Причинами ф.п. могут быть различные заболевания (артериальная гипертензия [чаще при гипертрофии левого желудочка], врождённые пороки сердца, ИБС, инфаркт миокарда, кардиомиопатии, миокардиты, митральные пороки [кальцификация митрального фиброзного кольца, пролапс митрального клапана], острые заболевания лёгких [пневмония], парасимпатический/симпатический дисбаланс, перикардиты, приём алкоголя [например, возникновение ф.п. на следующий день после упот-

ребления алкоголя в больших дозах — «синдром воскресного сердца»], тиреотоксикоз, тромбоэмболия лёгочной артерии, хирургические операции на сердце и органах грудной клетки, электротравма.). 30% больных не имеют каких-либо заболеваний сердца или других органов (идиопатическая форма). **Патогенез**. Ф.п. возникает вследствие появления множественных волн *reentry* в ткани предсердия. Появление мелких волн возбуждения в ткани предсердия приводит к сокращению его отдельных небольших участков — возникает ф.п. Для продолжительности эпизода ф.п. имеют значение два фактора: размер левого предсердия и длина волны *reentry*. При увеличенном левом предсердии и короткой длине волны *reentry* имеется большее количество кругов *reentry*, поэтому вероятность самостоятельного прерывания волн возбуждения сразу во многих очагах меньше (самостоятельное восстановление синусового ритма менее вероятно). При нормальных размерах левого предсердия и более длинной волне *reentry* меньшее количество волн вовлекаются в возбуждение. Обычно в этом случае аритмия заканчивается самостоятельно. Наличие множественных и меняющихся по направлению волн *reentry* приводит к тому, что предсердия сокращаются нерегулярно и неэффективно, что уменьшает наполнение желудочков. Проведение импульсов через АВ-соединение также происходит нерегулярно. Желудочки начинают сокращаться неритмично и часто (тахисистолическая форма), что, в свою очередь, приводит к застою крови в предсердиях. Уменьшение наполнения желудочков, их частое сокращение, а также отсутствие эффективного сокращения предсердий могут приводить к снижению сердечного выброса.

Фибрин — нерастворимый в воде белок, образующийся из фибриногена при действии на него тромбина в процессе свёртывания крови.

Фибринолиз — процесс растворения фибринового сгустка в результате ферментативных реакций; при тромбозе ф. приводит к канализации тромба.

Фиброз — разрастание плотной волокнистой соединительной ткани, происходящее, например, в исходе воспаления.

Кистозный ф. (муковисцидоз) — врождённое нарушение метаболизма (*219700, ген *CFTR*, 7q31.3-q32, ρ; 4% носителей дефектного гена; описано множество мутаций белка [к.ф. трансмембранный регулятор проводимости]). Экзокринные железы вырабатывают чрезвычайно вязкую слизь, что вызывает обструкцию выводных протоков (включая панкреатические и жёлчные протоки, кишечник и бронхи); при этом в секретах возрастает содержание Na^+ и Cl^-. Проходят клинические испытания методы лечения к.ф. на базе введения нормального гена.

Фиброма — доброкачественная опухоль, происходящая из волокнистой соединительной ткани.

Фибронектины — семейство белков; различают тканевой ф. и ф. плазмы крови; ф. — внеклеточный гликопротеин, существенно важен для морфогенеза, заживления ран, развития опухолей; одна из молекул адгезии (связывается с клетками при помощи интегринов).

Фибросаркома — злокачественная опухоль, происходящая из волокнистой соединительной ткани; характеризуется пролиферацией незрелых фибробластов или недифференцированных анапластических веретеновидных клеток.

Фиброэластоз — избыточное развитие коллагеновой и эластической волокнистой ткани.

Филяриатоз — общее название гельминтозов, вызываемых филяриями (вухереріоз, онхоцеркоз и др.).

Флебограмма — рентгенография вен после введения в кровь контрастного вещества; используется в основном для регистрации пульсовых колебаний стенки вен.

Флегмона — острое, разлитое гнойное воспаление клетчатки.

Флюорография — метод массового рентгенологического исследования, заключающийся в фотографировании рентгенологического изображения исследуемого объекта с просвечивающего экрана.

Фоллитропин, см. «Гормоны гонадотропные».

Формиминоглутаматацидурия развивается при недостаточности глутаматформилтрансферазы и проявляется отставанием в умственном и физическом развитии, а также мегалобластной анемией.

Фрагмент — участок молекулы Ig, отвечающий за определённые моменты взаимодействия АТ с Аг.

Fab-ф. — (*от* antigen-binding fragment) Аг-связывающий ф.; ф. молекулы Ig, взаимодействующий с Аг, различают Fab_1 и Fab_2-фф. ⇔ вариабельный участок Ig.

Fc-ф. — (*от* fragment crystallizable) Кристаллизующийся ф.; ф. молекулы Ig, взаимодействующий (обычно) с мембранным Fc-рецептором ⇔ константный ф. Ig.

Фруктоземия (врождённая непереносимость фруктозы). Клинически: вялость сосания, задержка роста и развития, гипогликемия, метаболический ацидоз, рвота, гепатомегалия, цирроз печени, желудочно-кишечные кровотечения, судорожные припадки, проксимальный канальцевый ацидоз. Лабораторно: ф., гипербилирубинемия, гиперурикемия, глюкозурия, гипофосфатемия и фосфатурия, высокие значения pH мочи.

Фукозидоз (301500, 1p34, ген *FUCA1*, ♂) — наследственная лизосомная болезнь накопления, вызванная недостаточностью α-*L*-фукозидазы (КФ 3.2.1.51) с накоплением фукозы в тканях. Различные клинические фенотипы включают неврологическую симптоматику, задержку роста, спланхномегалию, рано развивающийся тяжёлый судорожный синдром, огрубление лица, диффузную ангиокератому тела, ангидроз, спастичность, задержку психомоторного развития, необычную форму спондилоэпиметафизарной дисплазии. Лабораторно: недостаточность α-*L*-фукозидазы, повышенный титр Аг *Льюис* А и В в эритроцитах и слюне.

Фульминантный (от лат. *fulmino*, метать молнии) — молниеносный; внезапно и быстро развивающийся.

Фурункул — местная гнойная инфекция волосяного фолликула.

Хейлит — воспаление красной каймы, слизистой оболочки и (или) кожи губ.

Хемокины — небольшие секреторные белки, в первую очередь регулирующие перемещения лейкоцитов. Эти хемоаттрактанты имеют структурное сходство, в том числе в расположении остатков цистеина, образующих дисульфидные мостики. Х. (на основании расположения первых двух цистеиновых остатков) подразделяют на 4 семейства: CC, CXC, C и CX3C. У человека идентифицировано 23 CC-х., 14 — CXC, по одному (фракталкин — CX3CL1) CX3C- и C-семейств (лимфотактин — XCL1). Классификация (Keystone, CO, 18–23 января 1999 г.) предусматривает практически те же семейства хемокинов и их рецепторов: CCL1–CCL27, CXCL1–CXCL14, CX3CL1, XCL1 и XCL2. Большинство генов х. расположено в кластере 17q11.2 в следующей последовательности (приведены не все гены): NF1, MCP3, MCP1, NCC1, I-309, RANTES, LD78-γ, AT744.2, LD78β, NCC3, NCC2, AT744.1, LD78α, NCC4, RARA. Среди х. нашли место многие факторы хемотаксиса моноцитов и ИЛ8. Значение х. для иммуногенеза, иммуномодуляции, воспаления и патогенеза исключительно велико. Некоторое представление о множественности хемокинов и образующих их клетках при бронхиальной астме и атопическом дерматите даёт табл. п-15.

Химиотерапия — лечение болезни (как правило, онкологической) при помощи химических веществ, в том числе лекарственных.

Адъювантная х. — х. после полного удаления первичной опухоли, проводимая для устранения возможных метастазов.

Таблица п-15. Источники хемокинов при аллергической бронхиальной астме и атопическом дерматите

Орган и болезнь	Источник	Хемокин
Лёгкое и бронхиальная астма	Эпителий	ИЛ8, MCP-1, MCP-3, MCP-4, RANTES, эотаксин
	Фибробласты	Эотаксин, MCP-1
	ГМК	RANTES, эотаксин, MDC
	Эндотелий	Эотаксин
	Альвеолярные макрофаги	Эотаксин, MDC, MCP-1, IL-8, MIP-α
	Эозинофилы	MCP-1, RANTES, эотаксин
	Лимфоциты	Эотаксин
Кожа и атопический дерматит	Кератиноциты	RANTES, MCP-1, CTACK
	Фибробласты	RANTES, эотаксин
	Т-клетки	Эотаксин
	Эндотелий	TARC

Индукционная х. — х. с целью полной ремиссии.

Консолидирующая х. — х., проводимая после индукционной химиотерапии.

Поддерживающая х. — х. малыми дозами, проводимая для продления ремиссии.

Холедохолитиаз — наличие при желчнокаменной болезни конкрементов в общем жёлчном протоке.

Холекальциферол (витамин D_3) — жирорастворимый витамин, источники: печень млекопитающих, птиц и рыб, а также яичный желток и рыбий жир; при недостатке х. в пище у детей возникает рахит, а у взрослых остеопороз, мышечные боли, парестезии.

Холекинетики — спазмолитические средства, расслабляющие сфинктер печёночно-поджелудочной ампулы, способствующие выведению желчи в кишечник (атропин, папаверин, сульфат магния и др.).

Холеретики — ЛС, усиливающие образование жёлчи (например, дегидрохолевая кислота, аллохол, оксафенамид, циквалон, никодин, кукурузные рыльца).

Холестаз — нарушение продвижения жёлчи в виде застоя в жёлчных протоках и (или) проточках.

Холестерин [холестерол, (3β)-холест-5-ен-3-ол, $C_{27}H_{46}O$, мол. масса 386,66] — вещество из группы стеринов, содержащееся во всех тканях организма, главным образом в нервной и жировой, в печени; нарушения обмена х. приводят к его отложению в стенках сосудов, к образованию конкрементов и другим патологическим процессам. · Х. — компонент биологических мембран. · На основе х. происходит синтез стероидных гормонов — половых, глюкокортикоидов, минералокортикоидов. Так, в коре надпочечников х. поступает в эндокринные клетки из крови и аккумулируется в виде его эфиров в липидных каплях. При стимуляции АКТГ эстераза отщепляет эфирную группировку, и х. поступает в митохондрии, где цитохром Р-450 (20,22–десмолаза), отщепляя боковую цепь, превращает его в прегненолон. · Х. циркулирует во внутренней среде организма в составе ЛП. Транспорт х. осуществляют хиломикроны (плотность <0,93), ЛПНП (1,019–1,063), ЛПОНП (0,93–1,006) и ЛПВП (>1,21). · Высокий риск развития атеросклероза возникает при содержании х. 240 мг% (6,22 ммоль/л) и более. Чем

выше отношение содержания х. в ЛПНП к содержанию х. в ЛПВП), тем выше риск развития ИБС. † При отношении ЛПНП к ЛПВП более 5:1 риск развития ИБС очень высок. † Высокий уровень ЛПВП предотвращает развитие ИБС. Считают, что ЛПВП способствуют удалению х. из коронарных сосудов.

Холецистокинин — полипептидный гормон, вырабатываемый слизистой оболочкой верхних отделов кишечника при контакте с содержимым желудка; стимулирует сокращение жёлчного пузыря. ⇔ панкреозимин.

Хоминг, см. Маркёр, CD44.

Хондродисплазия точечная (хондродистрофия врождённая кальцифицирующая) — карликовость с дефектами эпифизов, характеризующимися тяжёлыми деформациями, оссификацией эпифизов из нескольких дискретных центров, появляющихся в виде пунктира, утолщением диафизов длинных трубчатых костей. Клинически различают *Конради—Хюнермана* т.х. (*118650, ℜ) и ризомелическую т.х. (#215100, ген *PEX7*, [601757, рецептор пероксисом типа 2], ρ; встречается также при недостаточности алкилдигидроксиацетонфосфат-КоА синтетазы жирных кислот и дигидроксиацетонфосфат ацилтрансферазы).

Хорея — беспорядочные судорожные непроизвольные движения мышц конечностей и/или лицевых мышц.

Наследственная х. — наследственная болезнь (ℜ, ген хромосомы 4, кодирующий хантингтин), дегенерация нейронов полосатого тела, атрофия коры большого мозга; клинически — хореические и атетоидные гиперкинезы, нарастающее слабоумие. ⇔ дегенеративная х. ⇔ *Хантингтона* х. ⇔ прогрессирующая хроническая х. ⇔ *Хантингтона* болезнь.

***Сиденгама* (*Сиденхэма*) х.** — острое токсическое или инфекционное заболевание нервной системы, обычно связанное с острой ревматической лихорадкой, появляющееся в молодом возрасте и характеризующееся непроизвольными, беспорядочными, отрывистыми движениями мышц лица, шеи и конечностей; они исчезают во время сна. ⇔ х. малая ⇔ *Сиденхэма* болезнь ⇔ х. обыкновенная ⇔ х. ревматическая ⇔ болезнь английская (*устаревш.*) ⇔ пляска святого *Вита* ⇔ пляска святого *Гвидо* (Гвидона).

***Хантингтона* х.**, см. «Хорея наследственная».

Хорионический соматомаммотрофин, см. «Гормоны роста».

Хромота перемежающаяся — один из наиболее характерных симптомов сужения периферических артерий (например, при облитерирующем атеросклерозе). Боль чаще возникает в мышцах голени (чаще в одной, реже в ягодицах или бёдрах) после физической нагрузки и быстро проходит после отдыха. Пульс на конечности ослаблен или отсутствует. ⇔ *Шарко* синдром.

Хронотропное действие — действие какого-либо фактора, изменяющее ЧСС (положительное — увеличивает, а отрицательное — уменьшает ЧСС).

Цветовой показатель крови — индекс, представляющий собой частное от деления найденного содержания Hb (в граммах на литр крови) к найденному количеству эритроцитов в 1 мкл крови; применяют для дифференциальной диагностики анемий.

Целиакия глютенчувствительная — токсико-аллергическая диспепсия; болезнь, обусловленная чувствительностью к глютену (белок эндосперма семян пшеницы); характеризуется атрофией слизистой оболочки верхних отделов тонкого кишечника; симптомы: диарея, стеаторея, синдром нарушенного всасывания, общая дистрофия, витаминная недостаточность. ⇔ глютеновая энтеропатия ⇔ б. глютеновой недостаточности ⇔ спру.

Цереброзидоз, см. «Болезнь *Гоше*».

Церулоплазмин — α-глобулин (M_r 150 кД, 8 атомов меди) плазмы крови голубого цвета, участвует в транспорте меди, восстанавливает O_2.

Цианоз — синюшный оттенок кожи и слизистых оболочек при недостаточном насыщении крови кислородом.

Циклины — регуляторные СЕ p34-протеинкиназ, играют важную роль в регуляции клеточного цикла. Идентифицировано шесть классов ц.: A, B, C, D, E, F. Название ц. отражает цикличность процессов сборки и разборки макромолекулярного комплекса в процессе каждого клеточного цикла. Комплекс ц. с ц.-зависимыми протеинкиназами (cdk) играет центральную роль в клеточном цикле. Последовательная активация ц.-зависимых протеинкиназ и последующее фосфорилирование ими критических субстратов контролируют клеточный цикл. Интеграция вируса гепатита В в ген ц.А обнаружена при гепатоклеточной карциноме.

Цилиндрурия — выделение цилиндров с мочой; значительная ц. — признак патологического процесса в паренхиме почки.

Цилиндры

Восковидные ц. — крупные, толстые слабо-желтоватые ц. с поперечными линиями и раструбами; встречаются при тяжёлых поражениях почек (например, при некронефрозе).

Гемоглобиновые ц. — темноватые ц., содержащие остатки Hb; встречаются при гемоглобинурии.

Гиалиновые ц. — нерезко очерченные, почти прозрачные ц., содержащие значительное количество белка; могут встречаться в нормальной моче (за сутки не больше 20 000).

Зернистые ц. — ц., состоящие из распавшегося почечного эпителия, имеющие зернистую структуру, которая обусловлена наличием на их поверхности капель жира или частиц белка; встречаются при некронефрозе и липоидном нефрозе.

Лейкоцитарные ц. — ц., состоящие из лейкоцитов и их оболочек, наблюдающиеся в моче при активном воспалении в ткани почек.

Эпителиальные ц. — ц., состоящие из почечного эпителия; встречаются при нефропатиях, сопровождающихся значительным слущиванием эпителия.

Эритроцитарные ц. — ц., состоящие из эритроцитов и их оболочек, наблюдающиеся в моче при гематурии.

Цирроз — фиброзное и бугристое уплотнение какого-либо органа (в том числе **печени**); прогрессирующая болезнь печени, характеризующаяся диффузным повреждением клеток печёночной паренхимы с узелковой регенерацией, фиброзом и нарушением нормальной архитектоники; ц. сопровождается недостаточностью функции гепатоцитов и изменением кровотока печени, что часто приводит к желтухе, портальной гипертензии и асциту.

Алкогольный ц. — ц., развивающийся при хроническом алкоголизме; характеризуется увеличением печени вследствие жирового перерождения с умеренным фиброзом, позже — *лаэннековским* ц. со сморщиванием печени.

Билиарный ц. — ц. вследствие билиарной обструкции, которая может быть первичной патологией печени или вторичной (обструкция жёлчных путей вне печени). ⇔ холангиолитический ц.

Жировой ц. — ранний алиментарный ц., возникающий чаще у алкоголиков; характерен умеренный фиброз.

***Лаэннека* ц.** — ц. с замещением долек печени узелками регенерации, иногда содержащими жир, разделёнными фиброзными тяжами («печень с сапожными гвоздями»). ⇔ портальный ц.

Портальный ц. — *Лаэннека* ц.

Сердечный ц. — обширная склеротическая реакция печени, возникающая вследствие длительной застойной сердечной недостаточности. ⇔ псевдоцирроз.

Токсический ц. — ц. печени, развивающийся при хроническом отравлении.

Холангиолитический ц. — ц., при котором имеется диффузное воспаление жёлчных протоков с фиброзом и регенерацией; характеризуется хроническим течением, обострениями и лихорадочными приступами.

Цистиноз — наследственная (р) болезнь, обусловленная нарушением транспорта цистина из лизосом с отложением его кристаллов в ретикулярных клетках костного мозга, печени, селезёнки и лимфатической системы, а также в клетках роговицы и конъюнктивы. Частота — 1:100 000 (в Англии и Франции — до 1:25 000). Проявления: отложение кристаллов цистина в роговице и конъюнктиве с развитием фотофобии и эрозий роговицы, ретинопатия, нефропатия с последующей почечной недостаточностью, полигландулярная эндокринная недостаточность, расстройства памяти, миопатия, общая мышечная слабость, рахитоподобные изменения, атрофия мозга.

Цистиноз нефропатический (диабет гликофосфаминный) — группа болезней, вместе называемых синдромом *Фанкони*.

Цистинурия обусловлена наследственным дефектом (р) транспорта цистина и двухосновных аминокислот через эпителий канальцев почек (также тонкой кишки) и характеризуется повышенным выведением с мочой плохо растворимого цистина, формированием почечных камней, обструкцией мочевыводящих путей, их инфицированием, почечной недостаточностью, иногда симптоматикой со стороны ЖКТ и желчевыводящих путей. Частота — 1:7 000 населения. Клинически: нефролитиаз. Лабораторно: в моче увеличено содержание цистина, лизина, аргинина, орнитина. Примечание. Название аминокислоты цистина (а затем и цистеина) произошло от названия мочевого пузыря, т.к. первое описание этой аминокислоты было сделано при изучении состава мочевых камней.

Цитокины (известно не менее 70) — межклеточные медиаторы, осуществляют через специфические рецепторы взаимодействия между клетками, вовлекаемыми в защитный (в том числе иммунный и воспалительный) ответ, регулируют дифференцировку, пролиферативную активность и экспрессию фенотипа клеток-мишеней. Образуют семейство, в которое входят факторы роста, ИЛ, факторы некроза опухоли, колониестимулирующие факторы, ИФН, факторы супрессии и другие. *Общий термин для всего класса* — цитокин, *устаревшие наименования подклассов*: лимфокины, монокины.

Цитокины малые индуцибельные — медиаторы воспаления, состоят примерно из 70 аминокислотных остатков и содержат по 4 остатка цистеина, отнесены к хемокинам: • **A1** (I-309, 182281, хромосома 17). • **A3** (Белок воспалительный макрофагов 1α, MIP1A, LD78α, 182283, 17q11-q21). • **A3-подобный** (LD78β, 601395, 17q11.2). • **A4** (Белок воспалительный макрофагов 1β, AT744.1, LAG1, 182284, 17q21). • **A5** (RANTES, 187011, 17q11.2-q12). • **A11** (Эотаксин, 601156, 17q21.1-q21.2). • **A19** (Белок воспалительный макрофагов 3β, Exodus 3, MIP3B, 602227, 9p13). • **A20** (Белок воспалительный макрофагов 3α, Exodus 1, MIP3A; LARC, 601960, 2q33-q37). • **A21** (Exodus-2, 602737, 9p13). • **A25** (TECK, 602565, 19p13.2). • **D1** (Фракталкин, нейротактин, 601880, 16q13). • **Белок воспалительный макрофагов 2** (MIP2, MIP2α, GRO2, 139110, 4q21).

Цитоскелет — трёхмерная цитоплазматическая сеть волокнистых и трубчатых структур различного типа; опорные внутриклеточные структуры, определяющие форму клеток, способность к миграции и перемещению органелл, внутриклеточному транспорту. К элементам ц. относят микротрубочки, промежуточные филаменты, микрофиламенты.

Цитостатики блокируют митоз и внутриклеточный транспорт. Это их свойство широко используют для блокады пролиферации клеток (преимущественно в онкологии). Так, алкалоид колхицин связывается с СЕ тубулина и препятствует их

присоединению к (+)-концу микротрубочек. Такие же эффекты имеют алкалоиды винбластин и винкристин.

Цитохалазины — группа веществ, вырабатываемых плесневыми грибами, препятствующих делению и подвижности клеток за счёт блокирования полимеризации актиновых микрофиламентов.

Цитруллинемия, цитруллинурия, см. «Аргининосукцинат синтетаза» в статье «Недостаточность ферментов цикла мочевины».

Фагоцитарное число (фагоцитарный показатель) — число микробов, поглощённых одним фагоцитом.

Чрескожная транслюминальная ангиопластика, см. «Дилатация баллонная и стентирование».

Шистосомоз — общее название гельминтозов, вызываемых трематодами рода *Schistosoma*.

Шкала

Угнетения сознания ш. (шотландская шкала, табл. п–16). Клиника степени угнетения сознания с учётом двигательных, речевых реакций, открывания глаз (оценка по шкале *Глазго*; методику предложили нейрореаниматологи Тисдэйл (G. Teasdale) и Дженет (B. Jenett), работавшие в больнице Глазго [Glasgow, Шотландия])

Французская ш. (*от* **French scale** (**Fr** *или* **F**), *Шарье* ш. ш. для определения размеров уретральных зондов, трубок и катетеров; измерение производится с использованием металлической пластинки с отверстиями от 1 мм до 1 см в диаметре (например, 3 fr = 1 мм).

Таблица п-16. Оценка степени угнетения сознания по шкале *Глазго*

Признак	Баллы
Открывание глаз	
Произвольное	**4**
На обращённую речь	**3**
На болевой раздражитель	**2**
Отсутствует	**1**
Словесный ответ	
Ориентированность полная	**5**
Спутанная речь	**4**
Непонятные слова	**3**
Нечленораздельные звуки	**2**
Речь отсутствует	**1**
Двигательная реакция	
Выполняет команды	**6**
Целенаправленная на болевой раздражитель	**5**
Нецеленаправленная на болевой раздражитель	**4**
Тоническое сгибание в ответ на воздействие болевого раздражителя	**3**
Тоническое разгибание в ответ на воздействие болевого раздражителя	**2**
Отсутствует	**1**
Всего	**3–15***

* Балльная оценка: 8 баллов и выше — хорошие шансы на улучшение; менее 8 — ситуация, угрожающая жизни; 3–5 — потенциально летальный исход, особенно если выявлены фиксированные зрачки.

Шок — остро развивающееся, угрожающее жизни патологическое состояние, обусловленный действием на организм сверхсильного раздражителя и характеризующееся тяжёлыми нарушениями деятельности ЦНС, кровообращения, дыхания и обмена веществ. Ш. чреват быстрой гибелью пациента и требует неотложной врачебной помощи. **Патогенез**. · Нарушение тканевой перфузии — пусковой механизм в развитии ш. Факторы, определяющие тканевую перфузию: сердечный, сосудистый, гуморальный, микроциркуляторный. · Включение компенсаторных механизмов для поддержания адекватной перфузии органов. · Срыв компенсации. Гипоперфузия проявляется нарушением функционирования органов и систем. · Длительная гипоперфузия приводит к гибели клеток (обусловлена воздействием ишемии, факторов воспаления, свободных радикалов). · Ш. становится необратимым. **Классификация**. Различают гиповолемический (геморрагический), септический, кардиогенный, нейрогенный, анафилактический и другие виды ш. На практике эта классификация применима не всегда, поскольку во многих случаях ш. имеет смешанную этиологию. В частности, при травматическом ш. объединяются воздействия кровопотери, интоксикации и боли. **Фазы ш.** Все формы ш. без лечения проходят три фазы, продолжительность которых зависит от причины ш. · Фаза компенсированного ш. (АД нормальное). · Фаза декомпенсированного ш. (АД снижено). · Фаза необратимого ш. (повреждение органов и систем).

Анафилактический ш. — ш., возникающий как резко выраженное проявление анафилаксии или атопии. Лекарственный а.ш. развивается у 1 из каждых 2700 госпитализированных пациентов; 0,4–2 летальных исхода на 1 000 000 населения в год от а.ш. в ответ на укус перепончатокрылых насекомых.

Этиология. · ЛС: антибиотики (прежде всего пенициллинового ряда), белковые препараты (ферменты — [трипсин, химотрипсин], гормоны [инсулин, АКТГ]), а также витамин B_1, НПВС, местные анестетики, препараты, используемые для иммунотерапии (аллергены, антисыворотки, иммуноглобулины, вакцины). · Яд жалящих насекомых (пчёл, ос, шершней) · Пищевые продукты (рыба, ракообразные, коровье молоко, яйца, бобовые, арахис). · Контакт с изделиями из латекса (перчатки, катетеры). · У больных с холодовой крапивницей при общем переохлаждении (например, купание в холодной воде) может развиться клиника а.ш. · Иногда а.ш. может развиться без видимой причины. Эпизоды могут повторяться, сопровождаясь повышением концентрации гистамина в плазме крови. В таких случаях говорят об идиопатической анафилаксии. · Генетическая предрасположенность (гиперчувствительность к определённым Аг).

Факторы риска. Наличие атопических заболеваний и анафилактических реакций в анамнезе.

Патогенез. · Высвобождение гистамина при IgE-опосредованной дегрануляции тучных клеток приводит к расширению периферических сосудов (прежде всего артериол), снижению периферического сопротивления, депонированию крови на периферии вследствие увеличения объёма периферического сосудистого русла и падению АД. · В отличие от анафилактических, анафилактоидные реакции развиваются под влиянием неиммунных активаторов тучных клеток, например йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ, растворов декстранов, а также полимиксина, тубокурарина, опиатов, тиопентала, пентамидина, гидралазина, доксорубицина, стилбамидина и др.

Проявления. · Артериальная гипотензия, обморок, шоковое состояние. Интервал между появлением признаков шока и контактом с аллергеном варьирует от нескольких секунд при инъекции аллергена или укусе насекомого до

15–30 мин при пероральном поступлении аллергена. • Тошнота, рвота, непроизвольное мочеиспускание и/или дефекация. • Зуд, гиперемия, возможны крапивница, ангионевротический отёк (кожи, подкожной клетчатки, слизистых оболочек) аллергического происхождения. • Бронхообструктивный синдром. • Судорожный синдром. • Насморк, затруднённое носовое дыхание. • Затруднение глотания (первый признак отёка гортани). • Расширение зрачков. • Тахикардия.

Лечение. Необходим тщательный контроль жизненно важных показателей на протяжении всего периода лечения и спустя несколько часов после купирования а.ш. Клинические симптомы могут рецидивировать в течение 24 ч. : Принципы: повышение периферического сопротивления сосудов, восстановление ОЦК, нормализация КЩР и поддержание функций жизненно важных органов. **Неотложная терапия**: адреналин, димедрол, циметидин (блокатор H_2-рецепторов), глюкокортикоиды.

Осложнения: рецидив анафилактического шока, шоковая почка, шоковая печень, шоковое лёгкое.

Течение и прогноз: прогноз благоприятный при своевременном оказании неотложной помощи; прогноз значительно ухудшается при введении адреналина позже 30 мин после первых признаков анафилаксии.

Бактериемический ш. — токсический ш. при бактериемии, обусловленный попаданием в кровь большой дозы бактериальных токсинов.

Болевой ш. — ш., обусловленный сильным болевым раздражением (например, при травме).

Гемолитический ш. — ш., возникающий при интенсивном гемолизе (например, во время переливания несовместимой крови).

Геморрагический ш. — разновидность гиповолемического ш. Различают г.ш. лёгкой степени (потеря 20% ОЦК), средней степени (потеря 20–40% ОЦК), тяжёлой степени (потеря более 40% ОЦК). **Компенсаторные механизмы**: секреция АДГ, альдостерона, ренина, катехоламинов. **Физиологические реакции**: снижение диуреза, вазоконстрикция, тахикардия.

Патогенез. Адаптацию больного к кровопотере во многом определяют изменения ёмкости венозной системы (содержащей у здорового человека до 75% объёма крови). Однако возможности для мобилизации крови из депо ограничены: при потере более 10% ОЦК начинает падать центральное венозное давление и уменьшается венозный возврат к сердцу. Возникает *синдром малого выброса*, приводящий к снижению перфузии тканей и органов. В ответ появляются неспецифические компенсаторные эндокринные изменения. Освобождение АКТГ, альдостерона и АДГ приводит к задержке почками натрия, хлоридов и воды при одновременном увеличении потерь калия и уменьшении диуреза. Результат выброса адреналина и норадреналина — периферическая вазоконстрикция. Из кровотока выключаются менее важные органы (кожа, мышцы, кишечник), и сохраняется кровоснабжение жизненно важных органов (мозг, сердце, лёгкие), т.е. происходит *централизация кровообращения*. Вазоконстрикция приводит к глубокой гипоксии тканей и развитию ацидоза. В этих условиях протеолитические ферменты поджелудочной железы поступают в кровь и стимулируют образование кининов. Последние повышают проницаемость сосудистой стенки, что способствует переходу воды и электролитов в интерстициальное пространство. В результате в капиллярах происходит агрегация эритроцитов, создающая плацдарм для образования тромбов. Этот процесс непосредственно предшествует необратимости шока.

Проявления. При развитии г.ш. выделяют 3 стадии.

- Компенсированный обратимый г.ш. Объём кровопотери не превышает 25% (700—1300 мл). Тахикардия умеренная, АД либо не изменено, либо незначительно понижено. Запустевают подкожные вены, снижается центральное венозное давление. Возникает признак периферической вазоконстрикции: похолодание конечностей. Количество выделяемой мочи снижается наполовину (при норме 1—1,2 мл/мин).
- Декомпенсированный обратимый г.ш. Объём кровопотери составляет 25—45% (1300—1800 мл). Частота пульса достигает 120—140 в мин. Систолическое АД снижается ниже 100 мм рт.ст., уменьшается величина пульсового давления. Возникает выраженная одышка, отчасти компенсирующая метаболический ацидоз путём дыхательного алкалоза, но способная быть также признаком *шокового лёгкого*. Усиливаются похолодание конечностей, акроцианоз. Появляется холодный пот. Скорость выделения мочи — ниже 20 мл/ч.
- Необратимый геморрагический г.ш. Его возникновение зависит от длительности декомпенсации кровообращения (обычно при артериальной гипотензии свыше 12 ч). Объём кровопотери превышает 50% (2000—2500 мл). Пульс превышает 140 в мин, систолическое АД падает ниже 60 мм рт.ст. или не определяется. Сознание отсутствует. Развивается олигоанурия.

Лечение. При г.ш. категорически противопоказаны вазопрессорные препараты (адреналин, норадреналин), поскольку они усугубляют периферическую вазоконстрикцию). Для лечения артериальной гипотензии, развившейся в результате кровопотери, последовательно выполняют перечисленные ниже процедуры.

- Катетеризация магистральной вены (чаще всего подключичной или внутренней яремной).
- Струйное или капельное внутривенное введение кровезаменителей (полиглюкина, желатиноля, реополиглюкина и т.п.). Определяют группу крови больного и её совместимость с кровью донора. Проводят гемотрансфузию. Переливают свежезамороженную плазму, а при возможности — альбумин или протеин. Общий объём жидкости для интенсивной терапии можно рассчитать следующим образом.
  - † При кровопотере 10—12% ОЦК (500—700 мл) общий объём жидкости должен составлять 100—200% объёма кровопотери при соотношении солевых и плазмозамещающих растворов — 1:1.
  - † При средней кровопотере (до 15—20% ОЦК, 1000—1400 мл) возмещение производят в объёме 200—250% кровопотери. Трансфузионная среда состоит из крови (в объёме 40% кровопотери) и солевых и коллоидных растворов в соотношении 1:1.
  - † При большой кровопотере (20—40% ОЦК, 1500—2000 мл) общий объём переливаемой жидкости составляет не менее 300% кровопотери. Кровь переливают в объёме 70% утраченной. Соотношение солевых и коллоидных растворов — 1:2.
  - † При массивных кровопотерях, составляющих 50—60% ОЦК (2500—3000 мл), общий объём инфузии должен на 300% превышать кровопотерю, причём объём переливаемой крови должен составлять не менее 100% кровопотери. Солевые и коллоидные растворы применяют в соотношении 1:3.
- Борьба с метаболическим ацидозом: инфузия 150—300 мл 4% раствора натрия гидрокарбоната.
- Глюкокортикоиды одновременно с началом замещения крови.
- Снятие спазма периферических сосудов.
- Ингаляция увлажнённого кислорода.

· При гипертермии — физическое охлаждение (обкладывание пузырями со льдом), анальгин (2 мл 50% раствора) или реопирин (5 мл) глубоко в/м.
· Антибиотики широкого спектра действия.
· Поддержание диуреза (50–60 мл/ч).
· Сердечные гликозиды.

Гемотрансфузионный ш. — ш., возникающий в случае переливания несовместимой крови как крайнее выражение посттрансфузионной реакции.

Гиповолемический ш. — ш., возникающий при потере более 20% ОЦК из-за острого кровотечения или дегидратации. См. «Ш. геморрагический».

Инфекционно-токсический ш. — токсический ш. при инфБ, вызванный воздействием на организм большой дозы токсинов возбудителей болезни и (или) продуктов распада поврежденных тканей организма. Развиваются артериальная гипотензия, олигурия, тахикардия, тахипноэ, лихорадка, нарушения микроциркуляции вследствие диффузного повреждения клеток и тканей токсинами. Основные поражения вызваны эндотоксином (термостабильный липополисахаридный компонент клеточной стенки микроорганизмов). Реже причиной становятся токсины грамположительных бактерий, вирусы и дрожжеподобные грибы. **Лечение.** † Этиотропная терапия ‡ Антибиотики (предпочтительнее назначение бактериостатических препаратов, т.к. применение бактерицидных препаратов может вызвать ухудшение состояния больного вследствие нарастания эндотоксемии). ‡ Введение антистафилококковых плазмы и γ-глобулина (при стафилококковой инфекции) или свежезамороженной плазмы (при неидентифицированном возбудителе). † Патогенетическая терапия. ‡ Устранение гиповолемии введением объёмозамещающих растворов. ‡ Улучшение микроциркуляции введением реополиглюкина. ‡ Для поддержания тонуса сосудов — дофамин. ‡ Для снятия интоксикации — гемодез. ‡ При необходимости — диуретики. ‡ Сердечные гликозиды — по показаниям.

Кардиогенный ш. — ш. при резком снижении сердечного выброса и уменьшении кислородного обеспечения тканей вследствие нарушения сократимости миокарда (инфаркт миокарда, гемодинамически значимые аритмии, дилатационная кардиомиопатия) или морфологических нарушений (острая клапанная недостаточность, разрыв межжелудочковой перегородки, критический аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия). К.ш. гемодинамически характеризуется повышением конечно-диастолического давления левого желудочка (давление заклинивания лёгочной артерии >18 мм рт.ст.), снижением сердечного выброса (сердечный индекс <2 л/мин/м^2), повышением ОПСС и снижением среднего АД (<60 мм рт.ст.). **Компенсаторные механизмы**: секреция АДГ, выброс альдостерона и ренина, секреция катехоламинов. **Физиологические реакции**: снижение диуреза, ведущее к гиперволемии; вазоконстрикция, вызывающая увеличение постнагрузки; тахикардия, дальнейшее угнетение сократительной способности и сердечного выброса (в результате возросших потребностей, вызванных предыдущими тремя изменениями).

Патогенез. Кроме нарушения сократительной функции миокарда, в развитии к.ш. имеет значение болевой фактор (при инфаркте миокарда и эмболии лёгочной артерии). В зависимости от патогенетических и клинических особенностей различают следующие формы к.ш.: · Рефлекторный к.ш. Решающую роль играют нарушения сосудистого тонуса, вызванные рефлекторными реакциями. · Истинный к.ш. обусловлен в основном нарушениями сократительной функции миокарда. · Аритмический ш. связан с возникновением нарушений ритма сердечных сокращений. · Ареактивный ш. Термин применяют по отношению к к.ш., не поддающемуся лекарственной терапии.

Проявления: Резкое снижение АД на фоне симптомов, характерных для инфаркта миокарда, острого миокардита и т.п. Больные адинамичны, жалуются на резкую слабость. Внешний вид: заострённые черты лица, бледные цианотические кожные покровы, липкий холодный пот. Дыхание учащённое, поверхностное. Пульс частый, иногда аритмичный, слабого наполнения. Важный симптом — олигурия или анурия. При тяжёлом к.ш. — потеря сознания, присоединение отёка лёгких.

Лечение. Проводят терапию основного заболевания, вызвавшего к.ш., в том числе и хирургические операции (дренирование при тампонаде перикарда, эмболэктомия из лёгочной артерии, аортокоронарное шунтирование и т.д.).

Прогноз. Летальность — более 70%.

Обструктивный ш. возникает при массивной тромбоэмболии лёгочной артерии, тампонаде сердца, предсердной миксоме, остром клапанном стенозе (например, тромбоз протезированного клапана) или напряжённом пневмотораксе; резко падает сердечный выброс вследствие снижения наполнения желудочков или обструкции кровотока при адекватных ОЦК, сократимости миокарда и тонуса сосудов.

Ожоговый ш. — травматический ш. при обширном ожоге.

Плевропульмональный ш. — травматический ш., возникающий при повреждении (в том числе во время хирургической операции) в области грудной клетки и органов грудной полости вследствие чрезмерного раздражения рецепторов висцеральной и париетальной плевры.

Септический ш. возможен при перитоните, инфекциях мочевыводящих и жёлчных путей, пневмонии, панкреонекрозе, септических родах и аборте. Чаще всего с.ш. возникает в результате действия грамотрицательных бактерий (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*), но патогенными могут быть и другие агенты (грамположительные бактерии, вирусы, грибки, простейшие). **Синонимы** · Токсико-инфекционный ш. · Эндотоксиновый ш. · Бактериемический ш. · Инфекционно-токсический ш.

Спинальный ш. — временное резкое падение возбудимости нервных центров, расположенных ниже уровня повреждения спинного мозга, проявляющееся ослаблением соответствующих спинномозговых рефлексов.

Токсический ш. — ш., обусловленный воздействием на организм токсических продуктов распада тканей или бактериальных токсинов (например, при травматическом токсикозе, бактериемии).

Травматический шок — шок, возникающий в ответ на тяжёлую травму.

Патогенез. Основные патогенетические факторы при т.ш.: боль, токсемия, кровотечение и последующее охлаждение. · При синдроме длительного сдавления и обширных повреждениях мягких тканей одна из причин т.ш. — ранний токсикоз. Недостаточность функций почек возникает в результате токсического поражения почечного эпителия и закупорки извитых канальцев гиалиновыми и пигментными цилиндрами, содержащими миоглобин. В ряде случаев олигурия и анурия даже при удовлетворительном уровне АД позволяют судить о степени выраженности т.ш. · При ожоговом ш., помимо боли и токсемии, важный патогенетический фактор — плазмопотеря с ожоговой поверхности, определяющая белковый и калиевый дефициты.

Проявления. Т.ш. имеет фазовое течение (его впервые описал Н.И. Пирогов). · Эректильная фаза длится несколько минут (при ожоговом ш. — до 2 ч) и характеризуется возбуждением больного, тахикардией. При отсутствии кровопотери гемодинамика остаётся удовлетворительной (нормотензия или даже гипертензия). Кожные покровы бледные, цианоза нет. · Торпидная фаза

характеризуется вялостью, гиподинамией, брадикардией, олигурией, одышкой. Кожные покровы бледные, с землистым оттенком (присоединяется цианоз). Появляется холодный липкий пот.

Лечение. В терапии т.ш. применимы те же методы, что и при геморрагическом шоке (см. «Шок геморрагический»). Ниже изложены действия, выполняемые на догоспитальном этапе: на месте происшествия или в машине скорой помощи.

- Восстановление проходимости воздухоносных путей: устранение западения языка, туалет ротоглотки, искусственное дыхание *рот в рот*, при необходимости — интубация трахеи.
- Восстановление гемодинамики: закрытый массаж сердца, экстренный гемостаз (пальцевое прижатие сосуда, тугая повязка, жгут), струйное внутривенное вливание полиглюкина, 0,9% раствора NaCl, натрия гидрокарбоната.
- Асептическая повязка на открытые повреждения.
- Иммобилизация переломов.
- Введение обезболивающих средств (анальгетики в комбинации с антигистаминными препаратами, ингаляция закиси азота с кислородом).
- Строфантин 0,5–1 мл 0,05% раствора в 20 мл 0,9% раствора NaCl в/в медленно.

Эндотоксиновый ш. — ш., обусловленный воздействием на организм эндотоксинов бактерий (т.е. компонентов бактерий, выделяющихся при их распаде), например при активной антибактериальной терапии сепсиса.

Шунтирование — хирургическая операция формирования обходного пути при выключении из кровообращения, лимфообращения соответствующих анатомических образований.

Коронарное ш. Суть метода аортокоронарного ш. заключается в создании анастомоза между аортой (или внутренней грудной артерией) и венечной артерией ниже (дистальнее) места сужения для восстановления эффективного кровоснабжения миокарда. В качестве трансплантата используют участок подкожной вены бедра, левую и правую внутренние грудные, правую желудочно-сальниковую, нижнюю надчревную артерии. При проведении к.ш. возможны осложнения — инфаркты миокарда в 4–5% случаев (до 10%). Смертность составляет 1% при односсудистом поражении и 4–5% при многососудистом поражении. К поздним осложнениям а.ш. относят рестенозирование (при использовании венозных трансплантатов в 10–20% случаев в течение первого года и по 2% каждый год в течение 5–7 лет). При использовании артериальных трансплантатов шунты остаются открытыми у 90% пациентов в течение 10 лет. В течение 3 лет стенокардия возобновляется у 25% пациентов.

Экзантема (*exanthema*) — общее название сыпей на коже.

Экзема (гр. *ekzema*, высыпание на коже, от *ekzeo*, вскипать, вспыхивать) — рецидивирующий нейроаллергический дерматоз, характеризующийся развитием серозного воспаления сосочкового слоя дермы и очагового спонгиоза эпидермиса, проявляющийся полиморфной зудящей сыпью (везикулы, папулы, эритема и др.).

Экзофтальм — смещение глазного яблока вперёд с расширением глазной щели.

Экспансия тринуклеотидных повторов — патологическое увеличение числа копий внутригенных тандемных последовательностей, состоящих из трёх нуклеотидов; этот тип мутаций называют также динамическими мутациями.

Экссудат (лат. *ex* — удаление чего-либо, *sudo*, *-atum* — потеть) — богатая белком жидкость, содержащая форменные элементы крови, выходящая из мелких вен и капилляров в окружающие ткани и полости тела при воспалении.

Экстрасистола — преждевременная деполяризация и сокращение сердца или отдельных его камер, наиболее часто регистрируемый вид аритмий. Э. можно обнаружить у 60—70% людей. В основном они носят функциональный (нейрогенный) характер, их появление провоцируют стресс, курение, алкоголь, крепкий чай и особенно кофе. Э. органического происхождения возникают при повреждении миокарда (ИБС, кардиосклероз, дистрофия, воспаление). Внеочередной импульс может исходить из предсердий, предсердно-желудочкового соединения и желудочков. Возникновение экстрасистол объясняют появлением эктопического очага триггерной активности, а также существованием механизма *reentry*.

· **Виды э.** † Монотопные (мономорфные, однофокусные) э. : один источник возникновения, постоянный (фиксированный) интервал сцепления в одном и том же отведении ЭКГ (даже при разной продолжительности комплекса QRS). † Политопные э.: из нескольких эктопических очагов, различные интервалы сцепления в одном и том же отведении ЭКГ (различия составляют более 0,02—0,04 с). † Неустойчивая пароксизмальная тахикардия: три и более следующих друг за другом э. (групповые, или залповые э.). Как и политопные э., свидетельствуют о выраженной электрической нестабильности миокарда.

· **Компенсаторная пауза** — продолжительность периода электрической диастолы после э. † Полная — суммарная продолжительность укороченной диастолической паузы до и удлинённой диастолической паузы после э. равна продолжительности двух нормальных сердечных циклов. Возникает при отсутствии распространения импульса в ретроградном направлении до синусно-предсердного узла (не происходит его разряжения). † Неполная — суммарная продолжительность укороченной диастолической паузы до и удлинённой диастолической паузы после э. меньше продолжительности двух нормальных сердечных циклов. Обычно неполная компенсаторная пауза равна продолжительности нормального сердечного цикла. Возникает при условии разрядки синусно-предсердного узла. Удлинения постэктопического интервала не происходит при интерполированных (вставочных) э., а также поздних замещающих э.

Частота (за 100% принято общее количество э.). · Синусовые э. — 0,2%. · Предсердные э. — 25%. · Э. из предсердно-желудочкового соединения — 2%. · Желудочковые э. — 62,6%. · Различные сочетания э. — 10,2%.

Проявления. · Обычно отсутствуют, особенно при органическом происхождении э. · Жалобы на толчки и сильные удары сердца, обусловленные энергичной систолой желудочков после компенсаторной паузы, чувство замирания в груди, ощущение остановившегося сердца. · Симптомы невроза и дисфункции вегетативной нервной системы (более характерны для э. функционального происхождения): тревога, бледность, потливость, страх, чувство нехватки воздуха. · Частые (особенно ранние и групповые) э. приводят к снижению сердечного выброса, уменьшению мозгового, коронарного и почечного кровотока на 8—25%. При стенозирующем атеросклерозе церебральных и коронарных сосудов могут возникать преходящие нарушения мозгового кровообращения (парезы, афазия, обмороки), приступы стенокардии.

Экстрасистолия

Наджелудочковая э. При н.э. (предсердной э.) эктопический очаг автоматизма возникает в ткани предсердий или в АВ-соединении. Н.э. может наблюдаться как у здоровых лиц, так и при заболеваниях сердца. Причинами могут быть увеличение концентрации циркулирующих катехоламинов, воздействие ЛС, заболевания перикарда. Иногда н.э может предшествовать фибрилляции предсердий и наджелудочковой тахикардии. Эктопические зубцы *P* могут быть мономорфными (монофокусными) — импульсы возникают в одном и том же уча-

стке предсердий (при этом форма эктопических зубцов *P* одинакова); полиморфными (полифокусными) — импульсы возникают в разных участках предсердий (форма эктопических зубцов *P* различна). Проведение эктопического импульса через АВ-соединение может быть замедлено (возникает комплекс с удлинённым интервалом *P–R*).

Предсердно-желудочковые э. (атриовентрикулярные э.) — внеочередные желудочковые комплексы, обусловленные преждевременным возбуждением гетеротопного очага автоматизма в предсердно-желудочковом соединении. **Классификация.** При возникновении возбуждения в предсердно-желудочковом соединении возникает ретроградная активация предсердий, опережающая деполяризацию желудочков (редко), совпадающая с ней или запаздывающая по отношению к ней. · Предсердно-желудочковая э. с предшествующим возбуждением предсердий (ранее использовали термин *верхнеузловая* э.) — комплексу *QRS* э. предшествует ретроградно проведённый отрицательный зубец *P* в отведениях II, III, aVF с интервалом *P–Q* <0,12 с. · Предсердно-желудочковая э. с последующим возбуждением предсердий (ранее использовали термин *нижнеузловая* э.) — инвертированные зубцы *P* расположены после комплекса *QRS*. · Предсердно-желудочковая э. с одновременным возбуждением предсердий и желудочков — отсутствие зубца *P* рядом с желудочковым комплексом э. (возможно его наложение на комплекс *QRS*).

Желудочковая э. При ж.э. эктопический очаг автоматизма возникает в ткани желудочков. Ж.э. обычно имеет следующие признаки: · Преждевременность возникновения. · Отсутствие зубца *P* перед комплексом *QRS*. · Уширение желудочковых комплексов более 0,12 с. · Дискордантность сегмента *ST* и зубца *T* (направлены противоположно от основного зубца комплекса *QRS*). · После ж.э. следует полная компенсаторная пауза (сумма интервалов от синусового комплекса до экстрасистолы и от экстрасистолы до следующего синусового комплекса равна удвоенному интервалу *R–R*) в результате ретроградной разрядки экстрасистолическим импульсом синусового узла. · Иногда ж.э. могут быть интерполированными, т.е. вставленными между двумя синусовыми комплексами *QRS* без компенсаторной паузы (разрядки синусового узла не происходит). **Проявления.** Больные при наличии ж.э. обычно предъявляют жалобы на «перебои» в работе сердца, ощущение «провала», замирания сердца, иногда на головокружение. Последний симптом связан со значительным снижением сердечного выброса (ударного объёма) левого желудочка во время преждевременного сокращения.

Эктродактилия — «клешневидные» кисти или стопы из-за отсутствия одного или нескольких пальцев.

Экхимоз — обширное кровоизлияние в кожу или слизистую оболочку.

Электрическая ось сердца — направление главного суммарного вектора электродвижущей силы сердца (ЭДС) в момент охвата деполяризацией наибольшей массы миокарда желудочков.

Электрокардиография

Отведение — условная линия, соединяющая места наложения электродов.

I стандартное о. — электроды расположены на правой и левой руке.

II стандартное о. — электроды расположены на правой руке и левой ноге.

III стандартное о. — электроды расположены на левой руке и левой ноге.

aVF — усиленное однополюсное о. от левой ноги (a — augmented; V — value lead — значение потенциала; F — foot).

aVL — усиленное однополюсное о. от левой руки (...; L — left).

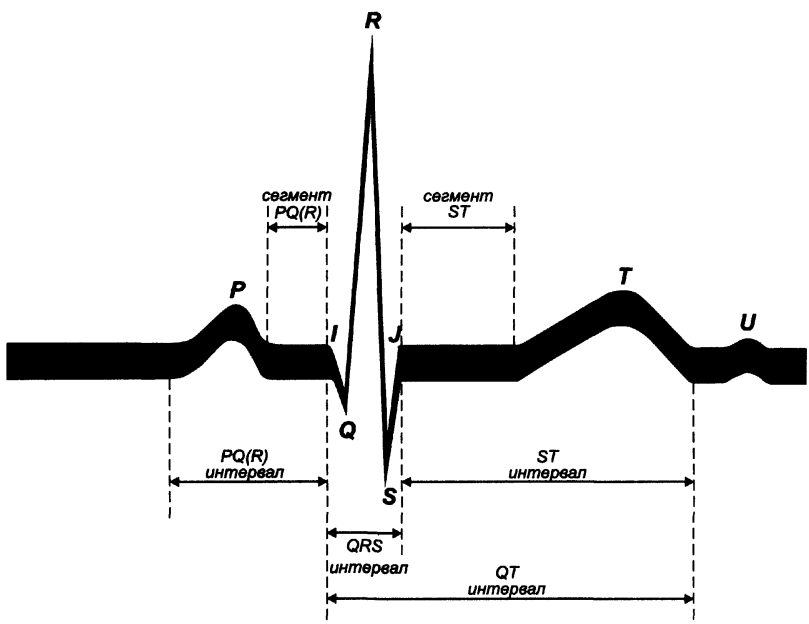
aVR — усиленное однополюсное о. от правой руки (...; R — right).

V_1 — в четвёртом межреберье у правого края грудины.
V_2 — в четвёртом межреберье у левого края грудины.
V_3 — на середине расстояния между V_2 и V_4.
V_4 — в пятом межреберье по левой среднеключичной линии.
V_5 — на уровне V_4 по левой передней подмышечной линии.
V_6 — на уровне V_4 по левой средней подмышечной линии.
V_R (V_{3R}, V_{4R} и др.) — правые грудные оо., с наложением электродов на симметричные участки правой половины грудной клетки.

грудное о. — о. по *Уилсону* с наложением электродов на поверхность грудной клетки.

Нормальная электрокардиограмма (ЭКГ, рис. п-04) состоит из основной линии (изолиния) и отклонений от неё, называемых зубцами и обозначаемых латинскими буквами *P*, *Q*, *R*, *S*, *T*, *U*. Отрезки ЭКГ между соседними зубцами — сегменты. Расстояния между различными зубцами — интервалы.

Зубец *P* соответствует охвату возбуждением (деполяризацией) предсердий. Длительность з.*P* равна времени прохождения электрического импульса от сину-



Нормальные величины

PQ(R) интервал		QRS интервал	ЧСС	QT интервал	сегмент ST
(Взрослые)	0,18–0,20 с	0,07–0,10 с	60	0,33–0,43 с	0,14–0,16 с
(Дети)	0,15–0,18 с		80	0,29–0,38 с	0,12–0,14 с
			100	0,27–0,35 с	0,10–0,11 с

зубец P
Ширина — 0,06–0,10 с
Высота — 2–2,5 мм

$ЧСС = \frac{60}{R\text{–}R}$

Рис. п-04. Нормальная ЭКГ

сового узла до АВ-соединения и в норме у взрослых не превышает 0,1 с. Амплитуда *P* — 0,5–2,5 мм, максимальна в отведении II.

Интервал *PQ(R)* определяют от начала зубца *P* до начала зубца *Q* (или *R*, если *Q* отсутствует). И. равен времени прохождения импульса от синусового узла до желудочков. В норме у взрослых продолжительность и. *PQ(R)* — 0,12–0,20 с при нормальной ЧСС. При тахи- или брадикардии *PQ(R)* меняется, его нормальные величины определяют по специальным таблицам.

Комплекс *QRS* равен времени деполяризации желудочков. Состоит из зубцов *Q*, *R* и *S*. Зубец *Q* — первое отклонение от изолинии книзу, зубец *R* — первое после зубца *Q* отклонение от изолинии кверху. Зубец *S* — отклонение от изолинии книзу, следующее за зубцом *R*. Интервал *QRS* измеряют от начала зубца *Q* (или *R*, если *Q* отсутствует) до окончания зубца *S*. В норме у взрослых продолжительность *QRS* не превышает 0,1 с.

Сегмент *ST* — расстояние между точкой окончания комплекса *QRS* и началом зубца *T*. Равен времени, в течение которого желудочки остаются в состоянии возбуждения. Для клинических целей важно положение *ST* по отношению к изолинии.

Зубец *T* соответствует реполяризации желудочков. Аномалии *T* неспецифичны. Они могут встречаться у здоровых лиц (астеников, спортсменов) при гипервентиляции, тревоге, приёме холодной воды, лихорадке, подъёме на большую высоту над уровнем моря, а также при органических поражениях миокарда.

Зубец *U* — небольшое отклонение кверху от изолинии, регистрируемое у части людей вслед за зубцом *T*, наиболее выраженное в отведениях V_2 и V_3. Природа зубца точно не известна. В норме максимальная его амплитуда не больше 2 мм или до 25% амплитуды предшествующего зубца *T*.

Интервал *QT* представляет электрическую систолу желудочков. Равен времени деполяризации желудочков, варьирует в зависимости от возраста, пола и ЧСС. Измеряется от начала комплекса *QRS* до окончания зубца *T*. В норме у взрослых продолжительность *Q–T* колеблется от 0,35 до 0,44 с, однако его продолжительность очень сильно зависит от ЧСС.

ЭКГ в разных отведениях

ЭКГ в стандартных отведениях. Зубец *P* в отведениях I и II всегда положителен, в отведении III — может быть положительным, сглаженным, отрицательным (даже при синусовом ритме). Форма комплекса *QRS* в определённой степени зависит от положения электрической оси сердца. Сегмент *ST* располагается на изолинии, но может смещаться до 1 мм вверх и до 0,5 мм вниз. Зубец *T* в отведениях I и II всегда положителен, в отведении III — положительный, но может быть сглаженным.

ЭКГ в однополюсных отведениях. В отведении aVR зубцы *P* и *T* всегда отрицательны, главный зубец комплекса *QRS* также направлен вниз. В отведениях aVL и aVF форма и направление зубцов *P*, *Q* и *T* зависят от электрической позиции сердца. Запись в отведении aVL сходна с записью в стандартном отведении I, тогда как в aVF — с стандартным отведением III.

ЭКГ в грудных отведениях. Зубец *P* в грудных отведениях V_{1-3} может быть двухфазным или отрицательным. Комплекс *QRS* в V_{1-3} имеет форму rS (зубец *R* меньше зубца *S*), сегмент *ST* — на изолинии или приподнят на 1–2 мм, зубец *T* положительный (только в V_1 иногда может быть отрицательным). В V_{4-6} комплекс *QRS* имеет форму Rs (R больше S), зубец *T* положителен. Сегмент *ST* расположен на изолинии, иногда смещён вниз не более чем на 1 мм. Соответствующая расположению межжелудочковой перегородки переходная

зона, где *QRS* имеет форму RS (R=S), регистрируется в отведении V_3, реже — V_2 или V_4.

Расшифровка ЭКГ. В начале анализа ЭКГ измеряют длительность интервалов *PR*, *QRS*, *QT*, *RR* в секундах по отведению II. Оценивают характер ритма сердца (источник ритма — синусовый или какой-либо другой), измеряют ЧСС. Затем изучают форму и величину зубцов ЭКГ во всех отведениях. Далее определяют положение электрической оси сердца. При нормальном положении электрической оси $R_{II}>R_I>R_{III}$. При отклонении электрической оси сердца вправо $R_{III}>R_{II}>R_I$. Чем больше отклонение вправо, тем меньше R_I и глубже S_I. При вертикальном положении электрической оси $R_{III}=R_{II}>R_I$. При отклонении электрической оси влево $R_I>R_{II}>R_{III}$, $S_{III}>R_{III}$. Чем больше отклонение оси влево, тем меньше R_{III} и глубже S_{III}. При горизонтальном положении сердца $R_I=R_{II}>R_{III}$.

Дополнительные понятия

α-**Угол** — у. между электрической осью сердца и положительной половиной оси стандартного отведения I.

Δ-**Волна** — зазубрина («ступенька») в нижней трети желудочкового комплекса при синдроме *Вольффа-Паркинсона-Уайта*.

Pr — предсердный зубец несинусового (эктопического) происхождения.

Время внутреннеподобного отклонения, или **время активации** (*intrinsicoid deflection*) — время распространения волны возбуждения от эндокарда к исследующему электроду на грудной клетке зависит от толщины миокарда; на ЭКГ определяется как расстояние от начала желудочкового комплекса до перпендикуляра, проведённого через вершину последнего зубца *R*.

Время активации правого желудочка вычисляют в правых грудных отведениях (V_1, V_2).

Время активации левого желудочка вычисляется в левых грудных отведениях (V_5, V_6).

Переходная зона — грудное отведение, в котором амплитуда зубца *R* равна амплитуде зубца *S*.

Период *Самойлова-Венкебаха* — АВ-блокада с прогрессирующим удлинением интервала *P–R* и последующим выпадением желудочкового комплекса.

Электрокардиостимулятор (ЭКС) — аппарат для стимуляции сердца генерируемыми электрическими импульсами.

Электрокардиостимуляция (ЭКС). Потребность в имплантации ЭКС составляет в среднем 300 в год на 1 млн населения. В США, например, имплантируется около 700 ЭКС на 1 млн населения, в странах Западной Европы этот показатель ниже.

Показания. Основные состояния, при которых проводят имплантацию ЭКС: · при наличии симптомов (головокружение, обмороки): АВ-блокада II и III степеней, синусовая брадикардия менее 40 в минуту, синдром «тахибрадикардии», блокада ножек пучка *Хиса* и удлинение интервала *H–V* при электрофизиологическом исследовании, частые обмороки при «синдроме каротидного синуса»; · при отсутствии симптомов: АВ-блокада II степени 2 типа *Мобитца*, АВ-блокада III степени, преходящая блокада ножек пучка *Хиса* с изменением интервала *H–V* при электрофизиологическом исследовании, двухпучковая блокада ножек пучка *Хиса* с интервалом *H–V* при электрофизиологическом исследовании более 100 мс, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия.

Типы ЭКС. ЭКС может быть однокамерной с одним электродом и двухкамерной с двумя электродами. Частота ритма ЭКС может быть фиксированной, также он может работать «по требованию» (включается при замедлении ритма сердца ниже определённой величины). Различают предсердные и желудочковые однокамерные ЭКС, а также двухкамерные.

- Предсердные однокамерные ЭКС в основном относят к типу AAI. В этом режиме ЭКС стимулирует предсердие (A — *atrium*, предсердие), импульс воспринимается также предсердием, а при возникновении спонтанной активности предсердия она блокируется. Это означает, что ЭКС запускается при уменьшении ЧСС меньше запрограммированной, а при самостоятельной деполяризации (самостоятельном возбуждении) предсердий ЭКС отключается. При этом электрод располагают в свободной стенке правого предсердия или в ушке правого предсердия. На ЭКГ после каждого искусственного стимула отмечают нормальный по продолжительности интервал *P–R* и нормальный зубец *R*.
- Желудочковые однокамерные ЭКС в основном относят к типу VVI. В этом режиме происходит стимуляция желудочков (V — *ventricle*, желудочек), воспринимается импульс также желудочком, при возникновении спонтанной желудочковой активности она блокируется (I — *inhibition*, подавление, блокирование). Электрод при этом виде стимуляции располагают либо в верхушке правого желудочка, либо, что более физиологично, в выносящем тракте правого желудочка. На ЭКГ после каждого искусственного стимула имеется широкий комплекс *QRS* с признаками блокады левой ножки пучка *Хиса*.
- Двухкамерные ЭКС в основном относят к типу DDD. При этом по два электрода располагаются в правом предсердии и правом желудочке (стимулирующий и воспринимающий, D — *dual*, двойной, двухкамерный). При возникновении спонтанной активности предсердия стимуляция его будет блокироваться, а через заданное время (интервал *A–V*, определяемый при электрофизиологическом исследовании) импульс подаётся на желудочек. При возникновении спонтанной активности желудочка его стимуляция прекращается (блокируется), и через заданное время (интервал *V–A*, также определяемый при электрофизиологическом исследовании) подаётся стимул на предсердие (блокирование и запуск — двойной D).

Синдром ЭКС проявляется слабостью, головокружениями, синкопальными состояниями вследствие либо нарушения работы ЭКС, либо нарастания признаков сердечной недостаточности на фоне отсутствия синхронизации работы предсердий и желудочков (чаще при ЭКС в режиме VVI). **Механизмы возникновения**: отсутствие вклада предсердий в систолу желудочков, вазодепрессорный рефлекс, вызываемый сокращением правого предсердия при закрытом трёхстворчатом клапане; регургитация крови в малый и большой круги кровообращения в результате сокращения предсердия при закрытых предсердно-желудочковых клапанах.

Электромиография — метод функционального исследования мышечной системы, заключающийся в графической регистрации биопотенциалов, возникающих в скелетных мышцах при выполнении ими работы.

Электроэнцефалография (ЭЭГ) — электрофизиологическая методика регистрации потенциалов головного мозга.

Элементы гистологические — структурно-функциональные единицы, образующие ткани, органы и организм в целом (своего рода *разные строительные кирпичики*, из которых и конструируется организм человека). Э.г. подразделяют на две основные категории — клеточные (клетка, симпласт, синцитий) и неклеточные (компоненты межклеточного вещества). Клетка — главная тканеобразующая единица и главный э.г. Другие э.г. — симпласт, синцитий, компоненты межклеточного вещества (см. «Матрикс тканевый») — производные клетки.

Эллиптоцитоз (овалоцитоз) наследуемый — относительно редкая наследственная аномалия кроветворения, при которой 50–90% эритроцитов представлены эл-

липтоцитами, часто с сопутствующей гемолитической анемией. **Генетические аспекты**. · К заболеванию приводят мутации генов эритроцитарного белка 4.1 (*130500, 1p36.2–p34, ген *EPB41*, ℜ), α-спектрина (182860, 1q21, ген *SPTA*, ℜ), β-спектрина (*182870, 14q23–q24.2, ген *SPTB*, ℜ), эритроцитарного белка 3 (*109270, паллидин, 17q21–q22, ген *BND3*, ℜ). · Эллиптоцитоз также входит в клиническую картину наследственного пиропойкилоцитоза (#266140, ρ), вызванного мутациями в генах эритроцитарного белка 4.1 и α-спектрина. Клинически: пиропойкилоцитоз, гемолитическая анемия, микросфероцитоз, пойкилоцитоз, эллиптоцитоз. **Проявления**. Только у 10–15% пациентов наблюдают хроническую гемолитическую анемию (снижена осмотическая резистентность эритроцитов). У новорождённых может возникнуть желтуха; в мазках периферической крови обнаруживают уродливые и фрагментированные формы эритроцитов, а также характерные овоидные клетки (эллиптоциты). Постепенно эллиптоцитоз прогрессирует.

Эмболизация — терапевтическое введение различных веществ в циркуляцию для окклюзии сосудов с целью остановки или предотвращения кровотечения либо для выключения кровоснабжения органа.

Эмпиема (*empyema*) — значительное скопление гноя в какой-либо полости тела или в полом органе.

Эмпирический — основанный на практическом опыте, но не доказанный научно (*противоположно* рациональный).

Эндартерэктомия — хирургическая операция: удаление поражённой атеросклерозом внутренней оболочки артерии для восстановления её проходимости.

Эндометриоз — появление в различных органах участков ткани, сходных по строению со слизистой оболочкой матки и подвергающихся циклическим изменениям соответственно менструальному циклу (как правило, без десквамации).

Эндопротезирование — протезирование какого-либо органа, расположенного в глубине тела (например, сустава), или его отдельных элементов.

Эндотелин — пептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка, мощный вазоконстриктор, вырабатываемый эндотелиальными клетками; семейство э. представлено тремя изоформами — э-1, э-2 и э-3; все они имеют общий рецептор, но характеризуются разной аффинностью; только э-1 синтезируется эндотелиальными клетками и является наиболее важным вазоконстриктором из семейства э.; участвует в аутокринной регуляции эндотелиальных клеток, индуцируя выработку NO и простациклина; стимулирует секрецию атриопептина и альдостерона, подавляет секрецию ренина; в наибольшей мере способность синтезировать э.-1 проявляют эндотелиальные клетки вен, коронарных артерий и артерий мозга; э-2 обладает более выраженной вазоконстрикторной активностью; дефекты гена рецептора эндотелина сопряжены с нарушением дифференцировки клеток нервного гребня, приводящим к болезни *Хиршспрунга* и нарушениям пигментации.

Энофтальм — смещение глазного яблока назад; более глубокое, чем в норме, расположение глазного яблока в глазнице.

Энтерококки — бактерии рода *Streptococcus*, объединённые в группу фекальных стрептококков; основные виды — *S. faecalis* и *S. faecium*; способны вызывать пищевые отравления, эндокардиты, ангины, септицемии и гнойные процессы.

Энтеропатия глютеновая, см. «Целиакия».

Энцефалопатия — любое заболевание головного мозга. ⇔ церебропатия ⇔ псевдоэнцефалит ⇔ энцефалоз.

Алкогольная э. — общее название болезней из группы метаалкогольных психозов, характеризующихся сочетанием психических расстройств (тяжёлый делирий, состояние оглушения, различные проявления органического психосиндрома) с си-

стемными нарушениями деятельности внутренних органов и неврологическими расстройствами, нередко доминирующими в клинической картине.

***Вернике* э.** — см. «Синдром *Вернике—Корсакова*».

Дисциркуляторная э. — э., обусловленная хроническим нарушением кровоснабжения головного мозга (например, при атеросклерозе, гипертонической болезни); характеризуется сочетанием общемозговых и очаговых симптомов.

Печёночная э. — клинический синдром, развивающийся при тяжёлой печёночной недостаточности или печёночной интоксикации и проявляющийся нервно-психическими нарушениями, появлением «печёночного» запаха изо рта, возможным развитием печеночной комы. ⇔ ядерная желтуха ⇔ билирубиновая энцефалопатия.

Энцефалоцеле — врождённое расхождение костей черепа, обычно с грыжевым выпячиванием вещества головного мозга.

Эозинофил — зернистый лейкоцит, участвующий в аллергических, воспалительных и антипаразитарных реакциях. Э. составляют 1—5% лейкоцитов, циркулирующих в крови. Их количество изменяется в течение суток и максимально утром. Э. в течение нескольких дней после образования остаются в костном мозге, затем циркулируют в крови 3—8 часов, большинство из них выходит из кровотока. Э. мигрируют в ткани, контактирующие с внешней средой (слизистые оболочки дыхательных и мочеполовых путей, кишечника). Размер э. в крови >12 мкм, увеличивается после выхода в соединительную ткань до 20 мкм. Продолжительность жизни — предположительно 8—14 дней. Э. имеют мембранные рецепторы Fc-фрагментов IgG, IgM и IgE, компонентов комплемента C1s, C3a, C3b, C4 и C5a, эотаксина, ИЛ5. Миграцию э. стимулируют эотаксин, гистамин, фактор хемотаксиса эозинофилов ECF, ИЛ5 и др.

Специфические гранулы. В цитоплазме э. присутствуют крупные и мелкие с.г. с выраженной ацидофилией (красно-оранжевые). Крупные г. размером 0,5—1,5 мкм имеют овоидную форму и содержат удлинённый кристаллоид. Кристаллоид имеет структуру кубической решётки и состоит в основном из антипаразитарного агента — главного щелочного белка (MBP). В г. также присутствуют нейротоксин (белок X), пероксидаза эозинофила EPO, гистаминаза, фосфолипаза D, гидролитические ферменты, кислая фосфатаза, коллагеназа, цинк, катепсин. Мелкие г. содержат арилсульфатазу, кислую фосфатазу, пероксидазу, катионный белок эозинофилов ECP. При аллергических и воспалительных реакциях содержимое г. секретируется, одновременно происходит респираторный взрыв. После дегрануляции э. подвергаются апоптозу.

Уничтожение паразитов. Эозинофилия возникает при многих паразитарных болезнях. Э. особенно активно уничтожают паразитов в местах их внедрения в организм. Активированный э. выделяет содержимое гранул и липидные медиаторы, что оказывает повреждающее действие на паразитов. Особенно эффективен в этом отношении главный щелочной белок MBP специфических гранул. Секреция содержимого гранул запускается в течение нескольких минут и может продолжаться несколько часов.

Участие в аллергических реакциях. Содержимое гранул блокирует дегрануляцию тучных клеток, инактивирует гистамин и лейкотриен LTC_4. Медленно реагирующий фактор анафилаксии (SRS-A), секретируемый базофилами и тучными клетками, также ингибируется активированными э.

Побочные эффекты. Секретируемые э. вещества могут повреждать нормальные ткани. Так, при постоянном высоком содержании э. в крови хроническая секреция содержимого гранул э. вызывает тромбоэмболические повреждения, некроз тканей (особенно эндокарда) и образование фиброзной ткани.

IgE-стимуляция э. может вызывать обратимые изменения проницаемости сосудов. Продукты секреции э. повреждают бронхиальный эпителий, активируют комплемент и систему свёртывания крови.

Эотаксин (цитокин малый индуцибельный A11) — CC-хемокин — мощный хемоаттрактант для эозинофилов, экспрессирующих в большом количестве рецептор э. CCR3. Экспрессия мРНК э. выявлена во многих тканях, включая тонкую и толстую кишку, в меньшей степени — в сердце, селезёнке, печени, тимусе. В лёгком источником э. могут быть эпителий воздухоносных путей, альвеолярные макрофаги, ГМК, хондроциты.

Эпикант — вертикальная кожная складка, прикрывающая внутренний угол глазной щели.

Эпилепсия — хроническая болезнь, обусловленная поражением головного мозга, проявляющаяся повторными судорожными или другими припадками и сопровождающаяся разнообразными изменениями личности.

Эписпадия — верхняя расщелина уретры.

Эпителизация — образование эпителия в месте повреждения кожи или слизистой оболочки, приводящее к восполнению дефекта.

Эпитоп (антигенная детерминанта) — фрагмент молекулы (молекул) Аг (локализующийся внутри или на поверхности молекулы), индуцирующий иммунный ответ и определяющий его специфичность; антигенная детерминанта избирательно реагирует с Аг-распознающими рецепторами и/или АТ.

Эритема — ограниченное покраснение кожи воспалительного характера.

Эритремия, см. «Полицитемия»

Эритропения — состояние, характеризующиеся снижением количества эритроцитов в единице объёма крови ниже нормы (менее $3{,}9 \cdot 10^{12}$/л у женщин и $4{,}0 \cdot 10^{12}$/л у мужчин). В «чистом» виде э. без снижения содержания Hb, как правило, не встречаются. Такие состояния обозначают как анемии.

Эритропоэз. Эритроидные клетки — все ядросодержащие клетки эритроидного ростка (кроме унипотентного предшественника), как нормальные (нормобластические), так и патологические (мегалобластные [мегалобластические] при витамин B_{12}-дефицитной анемии), а также эритроциты. Начало эритроидного ряда — взрывообразующая единица эритропоэза (BFU-E), происходящая из CFU-GEMM. Из BFU-E формируется унипотентная колониеобразующая единица э. (CFU-E). На дальнейших стадиях э. дифференцируются проэритробласты, эритробласты, ретикулоциты и эритроциты. Длительность э. (от стволовой клетки до эритроцита) — 2 нед. Интенсивность э. контролирует эритропоэтин.

Эритропоэтин — белок с мол. массой около 36 кД, содержит сиаловую кислоту. Основной стимул для выработки э. — гипоксия (снижение pO_2 в тканях, в том числе зависящее от числа циркулирующих эритроцитов). Уменьшение pO_2 в почке (ренальная гипоксия) стимулирует её интерстициальные клетки к увеличению синтеза и секреции э. Э. усиливает пролиферацию CFU-E в костном мозге, что приводит к увеличению количества образующихся эритроцитов и, соответственно, росту pO_2 в тканях. При хронической почечной недостаточности снижается количество продуцируемого интерстициальными клетками почки э., что вызывает развитие анемии. Э. присутствует в плазме крови и моче; получен методами генной инженерии (например, **эпоэтин альфа** используют при анемиях, хронических поражениях почек [особенно при их трансплантации] для стимуляции эритропоэза). Под влиянием э. чувствительные к нему клетки дифференцируются в эритробласты и далее — в эритроциты, которые выходят в сосудистое русло и компенсируют дефицит утраченных при кровопотере клеток. Продукция эритроцитов в костном мозге под влиянием э. может возрасти в 4—5 раз за 9—14 сут.

Эритроцитоз, см. «Полицитемия».

Эритроциты патологические: дрепаноцит — серповидный (серповидно-клеточный) э.; макроцит — крупные э. [> 8 мкм] (наследуемая гемолитическая несфероцитарная анемия); макроэллиптоцит — овальный или эллиптической формы эритроцит, встречаются у одного из 2000 обследуемых при наследственном эллиптоцитозе и в меньшем числе при талассемии и железодефицитной анемии; мениск оцит — серповидный (серповидно-клеточный) э.; микросфероцит — малый диаметр, большая толщина, гомогенное окрашивание без центрального просветления (наследственный сфероцитоз, гемолитические анемии); микроцит — мелкие эритроциты, диаметром менее 7 мкм (железодефицитные анемии); мишеневидный э. — небольшое содержание Hb, центральное расположение Hb, бледная окраска, плоская форма (талассемия); овалоцит — эллипсоидная форма (овалоцитарная гемолитическая анемия, наследственные эллиптоцитозы); пойкилоцит — общее название эритроцитов, имеющих не круглую, а какую-либо иную форму (овальную, грушевидную, серповидную и др.); серповидный э. (дрепаноцит, менискоцит, серповидно-клеточный э.) — э. формы серпа (серповидно-клеточная анемия, анемии с экспрессией HbS и HbF); стоматоцитоз — центрально расположенное просветление в виде стомы, щели (наследственный сфероцитоз, Rh-ноль синдром); сфероцит — форма близка к шарообразной (микросфероцит); шизоцит — выраженная фрагментация, фрагменты э. (гемолитические анемии); шпороклеточный э. — многочисленные мелкие отростки (тяжёлый цирроз печени, гемолитические анемии); эллиптоцит — см. овалоцит; см. также «Индекс эритроцитарный».

Гемолиз э. — разрушение эритроцитов вследствие как внутренних дефектов клетки (например, при наследственном сфероцитозе), так и под влиянием разных факторов микроокружения. При этом содержимое клетки выходит в плазму; α- и β-димеры Hb связываются гаптоглобином и транспортируются в печень для разрушения. Г. приводит к снижению общего количества циркулирующих эритроцитов (гемолитическая анемия).

Эстрогены — натуральные или синтетические вещества, обладающие действием, характерным для эстрогенных гормонов, таких как эстрадиол; кроме участия в развитии вторичных половых признаков, ээ. оказывают системные эффекты, (например влияют на рост и созревание трубчатых костей), с лечебной целью используют при недостаточности э., для предотвращения и остановки лактации, подавления овуляции, терапии рака молочной железы и простаты. Э. синтезируются фолликулярными клетками, клетками жёлтого тела и плаценты. Рецептор э. относится к ядерным, имеет выраженную гомологию с протоонкогеном *v-erbA*.

Эстрадиол (17β-эстрадиол, E_2) образуется из тестостерона путём его ароматизации, обладает выраженной эстрогенной активностью. Ароматаза, называемая также э. синтетаза, катализирует образование э. из андрогенов. Синтез фермента индуцирует фоллитропин.

Эстрон (E_1) — метаболит 17β-эстрадиола, образуется путём ароматизации андростендиона, имеет небольшую эстрогенную активность, выделяется с мочой беременных, обнаружен в фолликулярной жидкости растущих фолликулов яичника, в плаценте.

Эстриол образуется из эстрона, экскретируется с мочой беременных, в значительном количестве присутствует в плаценте.

Эхокардиография — ультразвуковая диагностика, позволяющая регистрировать размеры сердечной мышцы, её сокращения, а также состояние различных внутрисердечных структур. ⇔ ультразвуковая кардиография.

Допплеровская **э.** — использование техники *допплеровской* ультрасонографии, дополняющей разрешающую способность двухмерной эхокардиографии путём получения изображения сердца за счёт регистрации разницы в частоте отражённых эхосигналов от движущихся частиц в зависимости от скорости кровотока.

Ятрогения (гр. *iatros*, врач + *genesis*, развитие) — заболевание, обусловленное неосторожными высказываниями или поступками врача (или другого лица из числа медицинского персонала), неблагоприятно воздействовавшими на психику больного. ⇔ заболевание ятрогенное.

АВТОРСКИЙ СПРАВОЧНИК

Составлен с дополнениями по: «Англо-русский медицинский энциклопедический словарь» (Stedman's Medical Dictionary), М.: *ГЭОТАР*, 1995; «Merriam Webster's Medical Desk Dictionary», Springfield: *Merriam-Webster Inc.*, 1995; http://www.Britannica.com; http://www.rubricon.ru; «Энциклопедический словарь медицинских терминов». М.: *Советская Энциклопедия*, 1982–1984

Адамс Роберт (Adams Robert), британский врач, хирург и патолог, 1791–1895; в 1827г. опубликовал книгу о болезнях сердца.

Аддисон Томас (AddisonT.), английский врач (1793–1860); его называют отцом эндокринологии. В 1855г. опубликовал монографию, содержащую, в частности, классические описания злокачественной анемии (витаминB_{12}-дефицитная анемия; впервые её описал Аддисон в 1849 г., а затем в 1872 г.— Бирмер, назвавший её «прогрессирующей пернициозной» [гибельной, злокачественной] анемией) и хронической надпочечниковой недостаточности; вскоре французский врач Арман Труссо предложил называть эти болезни ***аддисоновой*** анемией и болезнью ***Аддисона***.

Адо́ Андрей Дмитриевич (1909-1997), отечественный патофизиолог, иммунолог и аллерголог, академик РАМН, заслуженный деятель науки РСФСР, лауреат Государственной премии, профессор, доктор медицинских наук. Заведующий кафедрой патофизиологии Казанского Государственного Медицинского Института (1938-1952). По инициативе и при участии А.Д.Адо в стране была разработана и создана система специализированной аллергологической помощи населению в виде сети аллергологических кабинетов и стационаров, а также кафедр аллергологии в Москве, Казани, Тбилиси, Иркутске и в других городах.

Альцха́ймер Алоис (Alzheimer Alois), немецкий врач-невролог, 1864–1915; опубликовал массу статей (алкогольный психоз, шизофрения, эпилепсия, сифилис мозга, хорея ***Хантингтона***, артериосклеротическая атрофия мозга [1894], пресенильный психоз [1907, немецкий психиатр Эмиль Крепелин позднее назвал эту болезнь именем ***Альцхаймера***]).

Андерсен Дороти (Andersen D.H.), американский патолог, 1901–1964; её именем назван гликогеноз типа 4.

Артю́с Николя Мариус (Arthus N.M.), французский физиолог (1862–1945); впервые описал местную воспалительную реакцию с отёком, геморрагиями и некрозом, развивающуюся в ответ на повторные введения Аг в месте введения Аг. Реакция, позднее получившая название феномена ***Артюса***, развивается при образовании преципитирующих АТ к вводимомуАг.

Ашнер (Aschner Bernhard), австрийский гинеколог, 1883–1960.

Бабински [*точнее* Бабинский] (Babinski Joseph-Francois-Felix), французский невропатолог, 1857–1932; в 1896 г. детально описал подошвенный рефлекс.

Базе́дов Карл Адольф, фон (Basedow Karl Adolph, von), немецкий врач, 1799–1854; приведённое им в 1840 г. описание диффузного токсического зоба считается классическим; в частности, им выделена триада: экзофтальм, тахикардия, зоб.

Барр Ивонна (Barr Yvonne M.), английский вирусолог, р.1932; вместе с Майклом Энтони Эпстайном в 1964 г. выделила герпесвирус, в настоящее время называемый *Эпстайна-Барр* вирус (Epstein-Barr virus— EBV); причинный фактор развития лимфомы *Беркетта* и ряда других злокачественных опухолей человека.

Барр Мюррей (Barr Murray), канадский анатом (р.1908); в 1949 г. обнаружил в ядрах нейронов скопление хроматина— тельце *Барра*, служащее признаком принадлежности исследуемых клеток *генетически* женской особи.

Барраке́р (Barraquer R. Ignacio), испанский офтальмолог, 1884–1965.

Барсук-Моисеев Фома Иванович (1768–1811), профессор, в 1800–1804 гг. читал курс теоретической медицины на медицинском факультете Императорского Московского Университета. Автор книги «О влиянии воздуха, времён года и метеоров на здоровье человеческое», вышедшей в 1801г.

Ба́рттер (Bartter Frederic Crosby), американский врач, 1914–1983.

Ба́ссен, (Bassen Frank Albert), американский врач, р.1903.

Ба́хман (Bachman Jean George), американский физиолог, 1877–1959.

Бейнбридж (Bainbridge Francis A.), английский физиолог, 1874–1921.

Бе́ккер Петер Эмиль (Becker Peter Emil), немецкий генетик, р.1908.

Бе́ркитт Денис Парсонс (BurkittDenis Parsons), ирландский врач (1911–1993), работавший в Уганде; описал злокачественную опухоль с поражениями челюстей, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, кожными проявлениями, с вовлечением в процесс периферической крови и гиперкальциемией; позднее заболевание получило название лимфомы *Беркетта*.

Бернáр (Bernard) Клод (1813–1878), французский физиолог и патолог, один из основоположников современной физиологии и экспериментальной патологии, член АН в Париже (1854).

Ба́рнет, сэр Фрэнк Макфарлайн (Burnett, SirFrank Macfarlane), австралийский иммунолог и вирусолог (1899–1985); впервые изучил возбудителя Q-лихорадки (позднее названного в его честь); предложил бактериофаг для типирования шигелл; автор клонально-селекционной теории образования АТ; лауреат Нобелевской премии 1960 г. (совместно с Питером Медаваром за открытие феномена приобретённой иммунологической толерантности).

Бехтерев Владимир Михайлович, отечественный психоневролог и физиолог, 1857-1927.

Би́рмер Антон (Biermer Anton), немецкий врач, 1827–1892.

Био́т (Biot Camille), французский врач, р.1878.

Блум Дэвид (Bloom David), американский дерматолог, р.1892.

Богомолец Александр Александрович (1881–1946), патофизиолог и общественный деятель, академик (1932) и вице-президент АН СССР (1942) и АМН СССР (1944).

Бота́лло Леонардо (Botallo L.), итальянский хирург и анатом, француз по происхождению (1530–1600). Ученик Габриэлло Фаллопия, работал в Париже (лейб-

медик Карла IX) и Павии; в 1564 г. дал описание артериального протока (несколько раньше этот проток был описан Джулио Аранци).

Боткин Сергей Петрович, отечественный врач-терапевт (1832–1889); ввёл в клиническую практику лабораторно-экспериментальные исследования; один из основоположников военно-полевой терапии; внёс большой вклад в развитие больничного дела; пришёл к выводу, что «катаральная желтуха»— системная инфБ (1888), позднее получившая его имя.

Бройер (J. Breuer), австрийский врач (1842–1925).

Брока́ Пьер (Broca Pierre P.), французский хирург, невролог и антрополог, 1824–1880.

Бро́ун-Сека́р Шарль (Brown-Sequard Charles E.), французский физиолог и невролог, 1817–1894.

Бру́тон Огден (Bruton Ogden Carr), американский педиатр, р.1908 г; в 1959 г. описал картину иммунодефицита (агаммаглобулинемия ***Брутона***).

Бу́рдах Карл (Burdach K.F.), немецкий анатом и физиолог (1776–1847). Совместно с М.Ратке и К.М.Бэром основал анатомический институт и музей в Кёнигсберге. Изучал историю и философию естествознания и медицины, анатомию головного мозга. Именем Бурдаха назван клиновидный пучок в составе заднего канатика спинного мозга.

Вакéз (Vaquez Louis H.), французский врач, 1860–1936.

Вальденстрём Ян (Waldenstrom Jan Gosta), шведский гематолог, 1906–1996.

Ван дер Ваальс Иоханес (Van der Waals J.D.), голландский физик (1837–1923); для объяснения отклонения поведения реальных газов от идеальных предложил (1873) наличие сил межмолекулярного взаимодействия, позднее получившие его имя; лауреат Нобелевской премии (1910).

вант Хофф Якобус (van't Hoff Jacobus H.), голландский химик и лауреат Нобелевской премии, 1852–1911.

Вéнкебах (Wenckebach Karel Frederik), голландский врач, 1864-1940; работал в Гронингене, Вене, Страсбурге, в 1914 г. опубликовал классическое описание сердечных аритмий.

Вéрнике Карл (Wernicke Carl), немецкий невролог, 1848–1905.

Вестфáль Карл Фридрих Отто (Westphal K.F.O.), немецкий психиатр и невропатолог (1833–1890). Большинство научных работ посвящено изучению анатомии ЦНС и её изменениям при психических заболеваниях. В 1871 г. привёл первое описание агорафобии, в 1877— нарколепсии.

Виллебра́нд Ерик Адольф, фон (Willebrand E.A., von), финский врач (1870–1949). В 1926г. опубликовал описание наследственного заболевания крови, характеризующегося недостаточностью факторов свёртывания и кровотечениями (болезнь ***фон Виллебранда***).

Ви́рхов Рудольф, фон (Virchow Rudolf von), немецкий патолог, 1821–-1902; разработал основы клеточной патологии, поставив клетку в центр всех патологических процессов. Этот подход оказался крайне плодотворным, и совсем не случайно вся патология XX века была именно клеточной патологией. Вирхов в Европе имел

непререкаемый авторитет, многие учёные стремились в его лабораторию и почитали за честь называть себя его учениками.

Ви́скотт А. (Wiskott Albert), немецкий педиатр (1898–1978); работал в Мюнхене, специализация— болезни дыхательной системы.

Вольфф Луис (Wolff Louis), американский кардиолог, 1898–1972; см. «Синдром *Вольффа–Паркинсона–Уайта*».

Гайсбёк Феликс (Gaisboeck Felix), немецкий врач, 1868–1955.

Гале́н Клавдий (Galenus Claudius), римский врач (129–199гг. н.э.), один из классиков античной медицины; автор широко известных работ по анатомии, физиологии, диетотерапии, фармакологии и др. До настоящего времени сохранили своё значение сформулированные им признаки острого воспаления. Широко применял и пропагандировал ЛС, изготовленные из природного сырья в виде настоев и отваров; позднее получивших название галеновых препаратов.

Га́льтон, сэр Френсис (Galton, Sir Francis), британский исследователь и антрополог (1822–1911), известен пионерскими работами по изучению интеллекта как наследуемого признака (в частности, близнецовый метод предложен им в 1876 г.); заслуженно считается создателем евгеники.

Ге́ккер А.Ф. (A.F.Gecker), профессор Эрфуртского Университета, автор труда «Grundriss der Physiologia pathologica» (1791, Galle) (Принципы [основы] патологической физиологии).

Гентингтон, см. Хантингтон.

Геринг, см. Херинг.

Ге́ртнер (Gaertner August Anton Hieronymus), немецкий бактериолог, 1848–1934.

Гиппокра́т (Hippocrates of Cos), древнегреческий врач и учёный, родившийся на греческом острове Кос около 460 до н.э., умерший в городе Ларисса (область Фессалия, Греция) около 375 до н.э. За свой научно-практический вклад и пионерские исследования позднее был назван *Отцом медицины*; предложил деление всех заболеваний на острые и хронические, эпидемические и эндемические, злокачественные и доброкачественные; создал учение о четырёх жидкостях организма (кровь [*sanguis*], слизь [*phlegma*], жёлтая жёлчь [*chole*] и чёрная жёлчь [*melanchole*]), нарушение соотношения между которыми приводят к заболеванию; считают, что ему принадлежит текст клятвы врача (*Клятва Гиппократа*), но возможно, она основана на древней клятве Асклепия.

Ги́рке Эдгар, фон (Gierke Edgar, von), немецкий патолог, 1877–1945.

Гис, см. Хис.

Гля́нцманн Эдвард (GlanzmannE.), швейцарский педиатр (1887–1959). Описал наследственное заболевание из группы геморрагических диатезов, обусловленное дисфункцией тромбоцитов (тромбастения *Глянцманна*); совместно с Паулем Риникером также изучил и описал наследственный прогрессирующий лимфоцитофтиз у грудных детей.

Голль (Goll F.), швейцарский анатом, 1829–1903.

Го́льджи Камилло (Golgi Camillo), итальянский нейрогистолог, 1843–1926, лауреат Нобелевской премии 1906 г. (за исследование морфологии нервной системы).

Гольдфлам С. (Goldflam Samual V.G.), невропатолог (1852–1932), работал в Варшаве.

Горизонтов Пётр Дмитриевич (1902–1987), отечественный патофизиолог, основатель раздела патофизиологии лучевых поражений, профессор кафедры патофизиологии 1 ММИ им. И.М.Сеченова.

Грам Ханс Христиан (GramH.Ch.), датский бактериолог, фармаколог и врач (1853-1938); предложил базовый метод дифференциального окрашивания микроорганизмов (1884); разработал метод определения относительного содержания фибрина в плазме и крови (1922); известен исследованиями анемий при беременности и гемобластозов при витамин B_{12}-дефицитных анемиях.

Гращенков Николай Иванович (1901–1965), отечественный невролог, член-корреспондент АН СССР (1939), академик АН БССР (1947; президент в 1947–1951) и АМН СССР (1944). Основные работы по физиологии и патологии органов чувств, диэнцефальной патологии, травматическим и инфекционным (клещевой и комариный энцефалиты) заболеваниям ЦНС, газовой гангрены мозга, предложил комплексные методы терапии огнестрельных ранений позвоночника. Заместитель Генерального директора ВОЗ (1959–1961).

Грейвс Роберт Джемс (Graves Robert James), британский врач, 1796–1853. Им была детально описана в 1835 г. клиническая картина гипертиреоза.

Гре́фе Альбрехт, фон (Graefe Albrecht von), немецкий офтальмолог, 1828–1870.

Григорьев Алексей Васильевич, отечественный судебный медик и микробиолог (1860–1916); известен своими исследованиями этиологии холеры, бешенства, дизентерии и др. Обнаружил возбудителя бактериальной дизентерии (1891), получившего в отечественной практике название палочки *Григорьева-Шига*.

Гу́мпрехт (Gumprecht F.), 1864–1947, немецкий врач.

Да́бин (Дубин, Dubin I. Nathan), американский патолог, 1913–1980.

Дальримпль Джон (Dalrymple John), английский офтальмолог, 1804–1852.

Даньи́ни (Dagnini Giuseppe), итальянский врач, 1866–1928.

Данла́ Анри (Danlos H.A.), французский врач (1844–1912). Описал симптомы наследственной мезенхимной дисплазии с проявлениями в коже и опорно-двигательном аппарате (синдром *Элерса-Данло-Русакова*).

Де́ркум (Dercum F.X.), американский невропатолог и психиатр, 1856–1931.

Джелл (Gell Philip George Howthern), английский иммунолог (р.1914), известна классификация реакций гиперчувствительности *Джелла* и *Кумбса*.

Джеймс Томас (James Thomas N.), американский кардиолог и физиолог р.1925.

Джонсон Фрэнк (Johnson Frank B.), американский патолог, р. в 1919 г.

диДжо́рджи, также диДжордже, диЖорже А. (DiGeorge Angelo M.), американский педиатр, р. в 1921 г.

Ди́ссе Йозеф (DisseJ.), немецкий анатом (1852–1912). Изучая строение печени, впервые описал пространства между гепатоцитами и эндотелием синусоидных капилляров дольки печени (пространство *Диссе*).

Да́ун Джон (Down John Langdon Haydon), английский врач, 1828–1896; изучал последствия близкородственных скрещиваний, его именем названа тяжёлая врождённая патология— трисомия хромосомы 21 (болезнь *Дауна*).

Доно́хью (Donohue William Leslie), канадский патолог, р.1906.

Дрейджер Гленн (Drager Glenn A.), американский невропатолог, р.в 1917 г.

Дре́сслер Уильям (Dressler William), американский врач, 1890–1969.

Дубин, см. Дабин.

Дюше́нн Гийом (Duchenne G.-B.-A.), французский невропатолог (1806–1875). Основатель электротерапии, изобрёл прибор для электростимуляции нервов и мышц. Также известен классическими описаниями ряда патологий, в том числе мышечных атрофий.

Жиа́р Альфред Матье (GiardA.M.), французский биолог и натуралист (1846–1908); автор крупных исследований по метаморфозу, мимикрии, половым инстинктам, регенерации живых организмов; последователь Ламарка и Дарвина; в его честь был назван род жгутиковых, ныне включающий возбудителя гиардиоза (1882).

Жильбе́р Никола Огюстен (Gilbert Nicolas Augustin), французский терапевт, 1858–1927; синдром (болезнь, желтуха) его имени описан им в 1907 г.

Жолли́ Ж. (Jolly Justin Marie Jules), французский гистолог-гематолог, 1870–1953; см. *Хауэлла-Жолли* тельца (описаны Жолли независимо от Хауэлла в серии статей 1905–1907 гг.)

Захарьин Григорий Антонович (1829–1898), отечественный терапевт, окончил медицинский факультет Московского Университета; в 1856–1859 совершенствовался у Вирхова, Труссо и Бернара. С 1862 г.— экстраординарный, а в 1864–1896 гг.— ординарный профессор и директор факультетской терапевтической клиники Московского Университета. Представитель функционального направления в медицине. Рассматривал организм как целостную систему, а болезнь— как результат неблагоприятного воздействия внешней среды. Считал, что надо лечить не болезнь, а больного. Обнаружил, что при заболеваниях внутренних органов на определённых участках кожи появляется гиперестезия поверхностных нервов (зоны *Захарьина-Геда*).

Зыбелин Семен Герасимович (1735–1802), первый отечественный профессор на медицинском факультете Московского Университета. Читал лекции по теоретической медицине, включая физиологию, патологию, семиотику, диетику и общую терапию. В 1784 г. избран действительным членом Российской академии.

Итон (Eaton L.), американский невропатолог, 1905–1958.

Ице́нко Николай Михайлович, отечественный невропатолог, 1889–1954; в 1925 г. привёл описание симптомокомплекса у двух пациентов с поражением гипоталамо-гипофизарной системы.

Ка́лльман Франц Йозеф (Kallman Franz Josef), американский генетик и психиатр, 1897–1965.

Ка́поши-Кон Мориц (Kaposi-Kohn Moritz), венгерский дерматолог, 1837–1902.

Касл У. (Castle W.), американский физиолог-гематолог, р.1897. ВитаминB_{12}, посту-

пающий в организм с пищей, по предложению Касла (1930), называют «внешним фактором» развития анемии. Внутренний фактор— см. «Фактор *Касла*».

Квик (Quick Armand J.), американский врач (1894–1978).

Квинке Хайнрих Иеронимус (Quincke H.I.), немецкий педиатр (1842–1922); впервые описал изменения пульса при аортальной регургитации (1868), аневризму печёночной артерии (1870) и аллергическую болезнь, характеризующуюся остро развивающимся и спонтанно проходящим, нередко рецидивирующим отёком кожи и подкожной клетчатки или слизистых оболочек (1882), позднее названную отёком (болезнью) *Квинке*.

Кент (Kent S.), английский физиолог, 1863–1958.

Киммельштиль [Киммелстил] Пауль (Kimmelstiel Paul), немецкий патолог, работавший в США, 1900–1970.

Китазато, барон Шибасабуро (Kitasato S.), японский бактериолог, 1856–1931.

Клерк Антуан (Clerc Antonin P.), французский кардиолог, 1871–1954.

Кляйнфелтер Гарри Фичмладший (Klinefelter Harry Fitch Jr), американский эндокринолог, р. в 1912 г.

Кэбот Ричард Кларк (Cabot Richard Clarke), американский врач, 1868–1939; пионер социальной гигиены и медицины в США, известны работы по кардиологии, в 1903 г. описал включения в эритроцитах при анемии.

Конхайм Ю. (Cohnheim J.F), немецкий патолог (1839—1884). На основании тщательно проведенных экспериментальных исследований выявил, классифицировал и описал закономерности изменения кровообращения в микрососудах, а также эмиграции лейкоцитов в очаге воспаления.

Конн Джером (Conn Jerome W.), р. в 1907 г., американский врач. Работал в университетской клинике Энн Арбор (Мичиган). Его работы посвящены питанию, метаболическим нарушениям и нормальному метаболизму человека. Первичный альдостеронизм впервые был описан им в 1955 г. и получил название первичного (или синдрома *Конна*).

Коновалов Николай Васильевич, отечественный невропатолог (1900–1966). Изучал причины и расширил характеристику описанной ранее Вестфалем и Уилсоном гепатолентикулярной дегенерации— наследственной болезни, обусловленной нарушением обмена белков и меди (болезнь *Вестфаля-Уилсона-Коновалова*).

Кори (Cori), Карл Фердинанд (Carl Ferdinand), 1896–1984, и Герти Тереза (Gerty Theresa), 1896-1957, США, Сент-Луи, супруги, чешско-американские биохимики; лауреаты Нобелевской премии 1947 г. (описали процесс ресинтеза гликогена из молочной кислоты, т.н. цикл *Кори*).

Корнцвейг A. (Kornzweig Abraham Leon), американский врач, р.1900.

Корсаков Сергей Сергеевич, отечественный психиатр, 1854-1900.

Кох Роберт Хайнрих Херманн (Koch R.H.H.), немецкий бактериолог (1843–1910); автор многочисленных прикладных методов выделения и культивирования бактерий; первым из бактериологов начал манипулировать с чистыми культурами патогенных бактерий (*Bacillus anthracis*, 1876); открыл возбудителей туберкулёза (1882),

египетского конъюнктивита (1883) и холеры (1883); автор эпохального труда по посттравматическим инфекциям (1878); разработал основные правила идентификации патогенных микроорганизмов как этиологических агентов (постулаты *Коха*); лауреат Нобелевской премии 1905г. за открытие возбудителя туберкулёза.

Ко́хер Эмиль Теодор (Kocher E. Theodor), швейцарский хирург, 1841–1917; лауреат Нобелевской премии 1909 г. (за работы по физиологии, патологии и оперативному лечению щитовидной железы).

Кребс, сэр Ганс Адольф (Krebs Sir Hans Adolf), англо-немецкий биохимик (1900–1981). В 1937 г. открыл цикл трикарбоновых кислот (лимонной кислоты), известный как цикл *Кребса*, за что в 1957 г. был удостоен Нобелевской премии.

Кри́глер Джон,младший (Crigler John Fielding, Jr.), американский педиатр, р. в 1919 г.

Кристеско (Cristesco C.), французский врач румынского происхождения

Кру́зе Вальтер (Kruse W.), немецкий бактериолог, 1864–1943.

Крыжановский Георгий Николаевич (р.1922), академик РАМН, директор НИИ общей патологии и патофизиологии.

Ку́ли Томас Бентон (Cooley Thomas Benton), американский педиатр-гематолог, 1871–1845.

Кумбс Роберт Ройстон Амос (CoombsR.R.A.), английский иммунолог (р.1921 г.). Совместно с Мораном и Райсом разработал метод идентификации белков (особенно АТ) на поверхности эритроцитов (1945), известный как реакция *Кумбса*. Широко принятая классификация *Джелла* и *Кумбса* подразделяет аллергические реакции (гиперчувствительности) на 4 основных типа (в зависимости от механизмов, участвующих в их реализации).

Ку́пффер Карл, фон (Kupffer K., von), немецкий анатом (1829–1902). Описал макрофаги в перипортальной области печени, позднее названные его именем.

Ку́ршманн Г. (Curschmann H.), немецкий врач, 1846–1910.

Куссма́уль Адольф (Kussmaul Adolf), немецкий врач, 1822–1902.

Ку́шинг Харви Уильямс (Cushing Hurvey Williams), американский нейрохирург, 1869–1939. В 1932 г. сообщил о болезни (ныне «Болезнь *Иценко-Кушинга*») у пациентов с «гипофизарным базофилизмом»).

Ла́йон Мэри Ф. (Lyon M.F.), английский генетик (р.1925). В 1962 г. предложила названную её именем гипотезу инактивации Х-хромосомы (лайонизация).

Ла́мберт [Лэмберт] Эдвард (Lambert Edward H.), американский врач, р.в1915 г.

Ла́нгерханс Пауль (Langerhans P.), немецкий патолог (1847–1888). Под руководством фонВирхова изучал строение поджелудочной железы и в 1869г. описал в ней островки, позднее названные его именем.

Лебедев Козьма Васильевич (1784–1841), адъюнкт кафедры патологии, терапии и клиники медицинского факультета Императорского Московского Университета. Автор книг «О горячках. Краткое учение» (1831) и «Общая антропопатология» (1835).

Ле́бер Теодор (Leber T.), немецкий офтальмолог (1840–1917). Описал наследственную атрофию зрительных нервов (синдром *Лебера*).

Лей (Leigh D. Archibald), английский невропатолог, р.1915 г.

Ло́ренс (Lawrence Robert Daniel), британский врач (1912–1964).

Лосев Николай Иванович (1920–2000), отечественный патофизиолог; специалист по патологии внешнего дыхания и гипоксии, вопросам методологии медицины и биологии, заведующий кафедрой патофизиологии (1976–1990) ММА им. И.М.Сеченова.

Луи́-Бар Дениз (Louis-Bar Denise), бельгийский невропатолог, р.1914.

Лунин Николай Иванович (1853–1937), отечественный педиатр. В 1880 г. защитил докторскую диссертацию «О значении неорганических солей в питании животных», в которой показал, что, кроме белков, жиров, углеводов, солей и воды, для нормального развития и жизни животных (мышей), необходимы ещё особые и неизвестные в то время вещества, названные позднее витаминами.

Лю́двиг (Ludwig) Карл Фридрих Вильгельм (1816–1895), немецкий физиолог. С 1865 г. возглавлял институт физиологии в Ляйпциге. Предложил физическую теорию мочеотделения (1846), открыл секреторные нервы слюнных желез (1851), исследовал деятельность ССС, изучал газообмен. Совместно с И.Ф.Ционом открыл центростремительный («депрессорный») нерв, отходящий от дуги аорты, и показал его роль в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы (1866). Создал крупнейшую школу физиологов; в его лаборатории работали И.М.Догель, Ф.В.Овсянников, Н.О.Ковалевский, И.М.Сеченов, И.П.Павлов и др.

Ляйдиг Франц, фон (Leydig F., von), немецкий специалист по сравнительной анатомии, гистологии и физиологии (1821–1908). В 1850 г. открыл интерстициальные клетки семенников (ныне *Лейдига* клетки), в 1892 г.— мезонефрический проток.

Лямбль (Lambl) Душан Фёдорович, чешский врач, работавший в России (1824–1895); в 1859 г. открыл возбудителя гиардиоза (гиардиаза), первоначально классифицированного как *Lamblia intestinalis* (позднее отнесён к роду *Giardia* под названием *Giardia lamblia*).

МакАрдл Б. (McArdle Brian), английский невропатолог и педиатр, р.1911.

Маре́ Этьенн Жюль (Marey Ettienne J), французский физиолог (1830–1904). Разработал метод графической регистрации физиологических процессов, сконструировал прибор (капсула *Маре*) для автоматической записи движений органов животных и ряд приборов для фотографирования движений; усовершенствовал приборы для графической регистрации деятельности сердца (кардиограф), пульса (сфигмограф) и др.

Мари́ Пьер (Marie Pierre), французский невропатолог (1853–1940); ученик *Шарко*, в 1886–1891 гг. дал классическое описание акромегалии, в 1886 г.— мышечной атрофии перонеального типа, в 1898 г.— анкилозирующего спондилита.

Марфа́н Антуан Бернар Жан (Marfan Antonin Bernard Jean), французский педиатр (1858–1942), в 1896 г. описал синдром, названный его именем.

Меерсон Феликс Залманович (р.1926), отечественный патофизиолог, специалист по кардиопатологии, адаптационной медицине, стрессу.

Ме́ккель-младший Йоганн-Фридрих (Meckel Johann-Friedrich), немецкий анатом и

эмбриолог, специалист по врождённым дефектам и уродствам (1781–1833); дивертикул подвздошной кишки описан им в 1809 г.

Ме́ндель Грегор Йоганн (Mendel Gregor Johann), естествоиспытатель и монах, работавший в Брно (Брюнн), 1822–1884; в 1865 г. опубликовал наблюдения над растительными гибридами, сформулированные в виде законов наследования отдельных признаков. Сформулировал и обосновал идею о существовании наследственных факторов, названных впоследствии генами; сформулировал принципы доминантности и рецессивности. В 1906 г. Бэтсон предложил назвать новую науку о наследственности генетикой.

Ме́ндель (Mendel Kurt), немецкий невропатолог, 1874–1946.

Мечников Илья Ильич (1845–1916), отечественный микробиолог и иммунолог, работавший в Париже; автор учения о фагоцитозе; длительно занимался вопросами профилактики холеры, малярии и многих других инфБ; после смерти Луи Пастера возглавлял Пастеровский Институт; лауреат Нобелевской премии 1908 г. за исследование иммунитета.

Минко́вски (Minkowski Oskar), 1853–1931, невропатолог, работал в Висбадене.

Морга́ньи Джованни (Morgagni Giovanni B.), итальянский анатом и патолог, 1682–1771.

Мороз Борис Борисович (р.1930), отечественный патофизиолог, специалист по радиационным поражениям организма и экстремальным состояниям.

Мудров Матвей Яковлевич (1776–1831), основоположник отечественной клинической медицины и военной гигиены, профессор, заведующий кафедрой патологии, терапии и клиники, декан медицинского факультета Императорского Московского Университета.

Му́ллис К. (Kary B. Mullis, р.1944), в 1983 г. разработал и предложил полимеразную цепную реакцию (ПЦР, специфическая амплификация ДНК, Нобелевская премия 1993 г.).

Найяр Виктор (Najjar Victor A.), американский врач-педиатр и биохимик, р. в 1914 г.

Неговский Владимир Александрович, основоположник реаниматологии, учений о терминальном состоянии и постреанимационной болезни (р.1909).

Ниссль Франц (Nissl F.), немецкий гистолог (1860–1919). В 1884 г., будучи студентом Мюнхенского Университета, впервые предложил и использовал метиленовый синий для окрашивания структур нервной ткани (***тигроид*** нервных клеток), что фактически ознаменовало начало новой эры в нейроанатомии и нейропатологии.

Олбрайт Ф. (Albright Fuller), американский врач, 1900–1969.

Олдрич Роберт (Aldrich Robert Anderson), американский педиатр, р.в1917 г.; специализация— биохимия порфиринов, наследственные дефекты метаболизма.

Павленко Стефан Макарович (1900–1981), заведующий кафедрой патофизиологии Московского областного клинического института (1933–1941), Московской военно-ветеринарной академии (1941–1947), 1 Московского медицинского института (1947–1976). Автор учебников «Патологическая физиология» (1940, 1943), трудов по методологии патологии, учений о саногенезе, предболезни, сенсибилизации.

Па́ркинсон (Parkinson James) , английский хирург (1755–1824). В 1817 г. выпустил книгу о дрожательном параличе.

Па́ркинсон, сэр Джон (Parkinson, Sir John), английский кардиолог (1885–1976); см. «Синдром *Вольффа–Паркинсона–Уайта*».

Па́рри К. (Parry Caleb H.), английский врач, 1755–1822.

Пасте́р Луи (Pasteur L.), французский естествоиспытатель (1822–1895); основоположник научной микробиологии и иммунологии; почётный член Санкт-Петербургской Академии наук (1893); известен исследованиями в области стереохимии, ферментации (вина и пива); разработал новый способ обеззараживания продуктов (пастеризацию); внёс значительный вклад в изучение физиологии микроорганизмов; заложил основы иммунизации, предположив возможность предупреждения инфекций путём прививки ослабленного возбудителя; предложил вакцины от куриной холеры, бешенства и сибирской язвы.

Патау Клаус (Patau Klaus), американский цитогенетик XX века.

Пашутин Виктор Васильевич (1845–1901), организатор кафедр общей и экспериментальной патологии в Казанском Университете (1874) и Петербургской медико-хирургической академии (1879). Автор «Лекций общей патологии (патологической физиологии)» (1878).

Пе́джет, сэр Джеймс (Paget, Sir James), английский хирург и патолог (1814–1899), один из основателей патологии как науки; известны его работы по раку грудной железы, деформирующему остеиту

Пинье́ (Pignet M.Ch. J.) р.1871 г., французский врач.

Пирке́ Клеменс, фон (Pirquet Clemens Freiherr von), австрийский педиатр (1874–1929); известен фундаментальными исследованиями по клинической картине туберкулёза и изучению аллергических реакций; разработал кожную пробу для диагностики туберкулёза, носящую его имя (1907); в 1908 г. наблюдал транзиторное исчезновение реакции гиперчувствительности замедленного типа на туберкулин у больных корью.

Пирогов Николай Иванович, отечественный врач (1810–1881); основатель отечественной хирургии; значительный вклад в науку внесли его исследования в области анатомии и топографической анатомии (первым предложил замораживать трупы для сохранения анатомической дислокации органов); заложил основы современной военно-полевой хирургии; всемирную известность получил предложенный им в 1854 г. метод ампутации нижних конечностей; описал клиническую картину большинства форм анаэробной раневой инфекции; возглавлял департамент хирургии и хирургическую клинику в Санкт-Петербурге.

Пла́ммер Генри (Plummer H.S.), американский терапевт (1874–1936). Внёс весомый вклад в изучение щитовидной железы, разработал новую классификацию болезней железы; в 1926 г. опубликовал монографию, посвящённую этому органу.

Полунин Алексей Иванович (1820–1888), основатель и глава первых в России кафедр патологической анатомии и патологической физиологии (1849), кафедры общей патологии (1869) медицинского факультета Императорского Московского

Университета, московской и российской школ патофизиологов. Автор ряда трудов, в том числе— «Введение в патологию» (1852).

По́мпе И. (Pompe Johannes C.), голландский врач (1901–1945).

Потт (Sir Percivall Pott), английский хирург, 1714–1788. Туберкулёзный спондилит (болезнь *Потта*) описан им в монографии, вышедшей в 1779 г. Пионер учения о химическом канцерогенезе (описал рак мошонки у трубочистов).

Принцметал Майрон (Prinzmetal Myron), американский кардиолог, р. в 1908 г.

Пуркинье́ Ян Эвангелиста (Purkinje Jan Evangelista), работавший в Моравии (Чехия), 1787–1869; открыл волокна проводящей системы сердца, ганглиозные нейроны мозжечка.

Ра́ус Ф.Пейтон (Rous F.P.), американский вирусолог и патолог (1879–1970); один из первых доказал вирусную природу саркомы кур (1911), получившей его имя; лауреат Нобелевской премии 1966 г. за открытие онкогенных вирусов.

Рейно́ (Raynaud Maurice), французский врач, 1834–1881.

Реклингха́узен Фридрих, фон (Recklinghausen Friedrich D. von), немецкий гистолог и патолог, 1833–1910.

Ро́бертсон (Robertson W.R.B.), американский генетик, р.1881; вариант транслокации (центрическое соединение) описано им в 1911 г.

Россоли́мо Г.И., отечественный невропатолог, 1860–1928.

Ро́тор (Rotor Arturo B.), филиппинский терапевт.

Русаков А.В., отечественный патологоанатом (1885–1953). Описал врождённые патологические состояния, характеризующиеся нарушением формирования соединительной (синдром *Элерса-Данло*), хрящевой (*Русакова* несовершенный хондрогенез) тканей, пазушной резорбцией костей.

Сахаров Гавриил Петрович (1873–1953), заведующий кафедрой патологии (в 1924 г. переименованной в патологическую физиологию) 1 ММИ им. И.М.Сеченова (1914–1929), с 1919 г.— директор Московского института экстремальной эндокринологии. Автор трудов по иммунологии, эндокринологии, онкологии, методологии науки и педагогики.

Сейп (Seip Martin), норвежский врач (р.1921).

Селье́ Ганс (Selye H.), австрийский эндокринолог, работавший в Канаде (1907–1982). Его имя связано с адаптационным синдромом.

Серто́ли Энрико (Sertoli E.), итальянский физиолог (1842–1910). В 1865 г. описал в извитых семенных канальцах особый тип клеток, ныне известных как клетки *Сертоли.*

Сеченов Иван Михайлович (1829–1905), российский естествоиспытатель, создатель физиологической школы. В классическом труде «Рефлексы головного мозга» (1866) обосновал рефлекторную природу сознательной и бессознательной деятельности, показал, что в основе психических явлений лежат физиологические процессы, которые могут быть изучены объективными методами.

Си́ммондс Морис (Simmonds Moris), немецкий патолог, 1855–1925.

Симона́р (Simonart Pierre J.C), бельгийский акушер-гинеколог, 1817–1847.

Сперанский Алексей Дмитриевич (1887–1961), отечественный патолог, академик АН СССР (1939) и АМН СССР (1944). В 1911 г. окончил медицинский факультет Казанского Университета; с 1920 — профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Иркутского Университета. В 1923–1928 ассистент И.П.Павлова и одновременно организатор (1926) и руководитель экспериментального отдела в Институте хирургической невропатологии (Ленинград). заведующий отделами патофизиологии ленинградского ИЭМ (1928–1934) и общей патологии ВИЭМ в Москве (с 1934). С 1945 г.— директор института общей и экспериментальной патологии АМН СССР. Основные труды посвящены роли нервной системы в происхождении, механизмах развития, течения и исхода патологических процессов различной природы.

Ста́рлинг Эрнст Генри (Starling Ernest Henry, 1866–1927), английский физиолог; основные работы: поддержание баланса жидкости в тканях, регуляторная роль гормонов (термин *гормон* предложен им вместе с Уильямом Бэйлиссом [W.Bayliss, 1860–1924] в 1904 г.), механика сердечного сокращения (закон сердца сформулирован им в 1918 г.).

Стокс Уильям (Stokes William), британский врач, 1804–1878; автор более чем 140 книг и статей, специалист по болезням лёгких и сердца, в 1846 г. привёл классическое описание сердечной блокады (более ранние описания— Джованни Морганьи, Роберт Адамс), в 1854 г. расширил наблюдения *Чейна* о типе дыхания.

Тёрнер Генри Хьюберт [*также* Тёрнер] (Turner Henry Hubert), американский эндокринолог, 1892–1970; в 1938г. описал носящий его имя ХО-синдром у женщин (*Шерешевского–Тёрнера* синдром).

Тиффно́ (Tiffeneau Robert), французский врач.

Труссо́ Арман (Trousseau Armand), французский врач, 1801–1867.

Тут Говард Генри (Tooth Howard Henry), английский невропатолог, 1856–1825.

Уайт Пол Дадли (White Paul Dudley), американский кардиолог, 1886–1973, специалист по ЭКГ, работавший в Гарвардской Медицинской Школе, специалист по ЭКГ, личный кардиолог Президента Дуайта Эйзенхауэра; см. «Синдром *Вольфа–Паркинсона–Уайта*».

Уи́лсон Клиффорд (Wilson Clifford), британский врач, р.1906, см. «Синдром *Киммельштиля–Уилсона*».

Уи́лсон Сэмуэл (Wilson Samuel Alexander Kinnier), английский невролог, 1877–1937; в 1912 г. выпустил книгу о прогрессирующей гепатолентикулярной дегенерации.

Уотерхаус (Waterhouse Rupert), английский врач, 1873–1958.

Фабри́ции Джироламо [Fabricius (Fabricci) G. (Hieronimus ab Aquapendente)], итальянский анатом и эмбриолог (1537–1619); более известен под латинизированным именем Фабрициус; открыл дивертикул кишечника, возникающий как выпячивание эмбриональной энтодермы пищеварительного тракта птиц, в котором, как было показано позднее, происходит коммитирование стволовых клеток в иммунокомпетентные В-лимфоциты; орган был назван в его честь сумкой *Фабрициуса*.

Фалло́ Этьен Луи-Артур (Fallot Etienne-Louis Arthur), французский врач, 1850–1911;

систематизировал наблюдения по сочетанным врождённым дефектам сердца у детей (ныне носит его имя тетрада [*иногда* тетралогия] *Фалло*).

Фанко́ни Гвидо (Fanconi Guido), швейцарский педиатр, 1892–1973; в 1927 г. описал врождённую анемию (ныне *Фанкони* анемия), в 1931 г.— комплекс почечных симптомов (синдром *Фанкони*).

Форбс Гилберт (Forbes Gilbert B.), американский педиатр, р. в 1915 г.

Фохт Александр Богданович (1848–1930), основатель клинико-экспериментального направления в научных исследованиях и преподавании общей патологии (патофизиологии), заведующий кафедрой общей патологии медицинского факультета Московского Университета, специалист по патологии системы кровообращения, автор руководства «Патология сердца» (1910, 1917, 1920).

Франк Отто (Frank Otto), 1865–1944, немецкий физиолог; разработал множество инструментальных методов, позволяющих количественно измерять физиологические функции, особенно сердечно-сосудистой системы (например, тоны сердца, артериальный пульс, содержание крови в полостях сердца).

Фра́нклин Эдвард (Franklin Edward C.), американский врач, р. в 1928 г.

Фридерикссе́н Карл (Friderichsen Carl), датский врач (1886–1961).

Фро́ммель Рихард (Frommel Richard), немецкий гинеколог, 1854–1912.

Функ (Funk) Казимеж (1884–1967), польский биохимик, работал в Пастеровском Институте в Париже (1904–1906), Берлинском Университете (1906–1907, 1909–1911), Листеровском Институте в Лондоне (1911–1912), Институте витаминов в Нью-Йорке. Основные труды по биохимии питания, витаминологии, химии гормонов. В 1912 г. выделил первый витаминный препарат и ввёл термин «витамин».

Ха́йнц Роберт (Heinz Robert), немецкий врач, 1865–1924; в 1890 г. опубликовал сообщение о наличии в эритроцитах при гемолитической анемии специфических включений.

Халатов Семён Сергеевич (1884–1950), отечественный патофизиолог, заведующий кафедрой патофизиологии 1 ММИ им. И.М.Сеченова, автор трёх изданий учебника «Патологическая физиология» (1933–1945), создатель первой в СССР центральной научно-исследовательской лаборатории при кафедре патофизиологии.

Ха́нтер Чарлз (Hunter Charles), канадский врач (1873–1955), в 1917 г. описал характерную симптоматику у двух мальчиков (синдром *Хантера*).

Ха́нтингтон Джордж (Huntington George S.), американский врач, 1850–1916.

Хасимо́то (Хашимото) Хакару (HashimotoH.), японский хирург и патолог (1881–1934). В 1912 г. описал форму тиреоидита, позднее названного его именем.

Ха́ссел Артур (Hassall A.), английский врач и химик (1817–1894). В 1846 г. в «Микроскопической анатомии здорового и больного тела человека» впервые описал слоистые эпителиальные тельца в тимусе.

Ха́уэлл Уильям (Howell William Henry), американский физиолог-гематолог (1860–1945). В 1890 г. описал выявленные им в циркулирующих эритроцитах эксцентрично расположенные сферические или овоидные гранулы; такие эритроциты часто и большом количестве обнаруживались в крови больных после спленэктомии (тельца *Хауэлла–Жолли*).

Хво́стек (Chvostek, F.), богемский хирург, 1835–1884.

Хе́ринг Хайнрих Эвальд (Hering Heinrich Ewald), немецкий физиолог (1866–1948), профессор физиологии в Вене, Праге и Ляйпциге. Основные работы по физиологии дыхания, органов чувств и мышц, им предложена гипотеза свето- и цветоощущения, изучал барорецепторы каротидного синуса и волокна, проходящие в составе синусного нерва (*Херинга*).

Хигаси Ототака (Higashi Ototaka), японский врач XX в.; одновременно с А.Шедьяком и В.Штайнбринком описал своеобразный синдром, проявляющийся гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, анемией, тромбоцитопенией, изменениями в костях, лёгких, сердце, а также психомоторными дефектами и предрасположенностью к инфекциям. Для больных характерны светлая радужная оболочка, гиперпигментация кожи и патологические изменения гранул и ядер всех типов полиморфноядерных фагоцитов. Позднее состояние получило название аномалии (синдрома) *Шедьяка-Штайнбринка-Хигаши*.

Хис Вильгельм-младший (His Wilhelm, Jr), немецкий врач, один из пионеров кардиологии, 1863–1934; в 189 3г. привёл описание АВ-пучка.

Ходжкен Томас (Hodgkin T.), английский врач (1798–1866). В 1826 г. описал аортальную регургитацию, в 1832 г.— лимфому (по предложению сэра Сэмюэла Уилкса в 1865 г. названную болезнью *Ходжкена*).

Цион Илья Фаддеевич (1842–1912) окончил Берлинский Университет (1864), профессор Петербургского Университета (с 1870) и Медико-хирургической Академии (с 1872), в 1875 г. уехал в Париж, где продолжал заниматься физиологией. Основные труды по физиологии кровообращения и нервной системы. Вместе со своим братом М.Ционом экспериментально показал ускоряющее влияние симпатической иннервации на сердце. Совместно с немецким физиологом К.Людвигом открыл центростремительный (депрессорный) нерв, отходящий от дуги аорты, и показал, что раздражение его центрального конца вызывает падение АД вследствие расширения сосудов (1866). Автор одного из первых в России учебников по физиологии («Курс физиологии», т. 1–2, 1873–1874).

Чейн Джон (Cheyne John), британский врач, один из основателей научной медицины в Ирландии, 1777–1836; описал желтуху у новорождённых, в 1818 г.— тип дыхания.

Чечулин Сергей Ионович (1894–1937)— отечественный физиолог и патофизиолог. Вместе с С.С.Брюхоненко сконструировал первый в мире аппарат искусственного кровообращения (1928).

Шай Милтон (Shy G. Milton), американский невропатолог (1919-–967).

Шарко́ Жан-Мартен (Charcot J.-M.), французский невропатолог (1825–1893). В 1886 г. вместе с Пьером Мари привёл описание наследственной невральной амиотрофии; в том же году и независимо болезнь была описана Говардом Тутом в Англии; болезнь названа их именами.

Шёгрен Хенрик (Sjögren H.S.C.), шведский офтальмолог (1899–1986). Сконструировал ряд офтальмологических инструментов. В 1933 г. впервые описал хроничес-

кое воспалительное заболевание, проявляющееся сухим кератоконъюнктивитом, сухостью слизистых оболочек, телеангиэктазией или пурпурными пятнами на лице и двусторонним увеличением околоушных желез (синдром *Шёгрена*). Патология чаще встречается у женщин в период менопаузы и часто сопровождается ревматоидным артритом, феноменом *Рейно* и кариесом зубов.

Шедья́к Муазе (Chediak A.M.), французский врач, работавший на Кубе. Описал комплекс симптомов редкого заболевания обмена веществ, сопровождаемого дефектами лейкоцитов и расстройством пигментации (*Шедьяка-Хигаси* болезнь).

Шеа́н Харолд Лиминг (Sheehan Harold Leeming), британский патолог, р.в 1900 г.

Шерешевский Николай Адольфович, отечественный эндокринолог, 1885–1961; в 1925 г. описал симптомокомплекс, известный как синдром *Шерешевского–Тёрнера*.

Ше́ррингтон, сэр Чарлз Скотт (Sherrington, Sir Charles Scott), английский физиолог, 1857-1952; лауреат Нобелевской премии 1932г. (заисследование функций нейронов).

Ши́га Киоши (Shiga K.), японский бактериолог, 1870–1957.

Шифф Гуго (Schiff H.J.), немецкий химик (1834–1915). В 1864 г. им открыт продукт конденсации альдегидов и аминов (основание *Шиффа*), в 1864 г. предложена реакция обнаружения альдегидов: обесцвеченный фуксин восстанавливает окраску в присутствии альдегида.

Шоффа́р (Chauffard Anatole), французский терапевт, 1855–1932.

Шта́йнбринк В. (Steinbrinck W.), немецкий врач XX века.

Штельва́г Карл, фон (Stellwag Carl von C.), австрийский офтальмолог, 1823–1904.

Элерс Эдвард (Ehlers E.L.), датский дерматолог (1863–1937). Представил расширенное описание комплекса симптомов наследственной мезенхимной дисплазии с проявлениями в коже, опорно-двигательном аппарате, нарушениями интеллекта (синдром *Элерса-Данло*, типы I–V).

Эпста́йн Майкл Энтони (Epstein Michael Anthony), английский вирусолог; совместно с канадским вирусологом Ивонной Барр выделил вирус семейства *Herpetoviridae*, обнаруживаемый в клеточных культурах лимфомы *Беркетта*; позднее была доказана его этиологическая роль в заболеваемости инфекционным мононуклеозом, а возбудитель был назван в их честь; р. в 1921 г.

Эрб Вильгельм Хайнрих (Erb Wilhelm Heinrich), немецкий невропатолог, 1840–1921.

Эрлих Пауль (Ehrlich Paul), немецкий химик, иммунолог и бактериолог (1854–1915); основоположник химиотерапии; разработал знаменитый препарат 606 (сальварсан) для лечения сифилиса; в 1897 г. предложил концепцию образования АТ (теория боковых цепей); разработал метод титрования, количественно определяющий АТ и Аг, вступившие в реакцию нейтрализации; в 1905 г. высказал предположение о том, что АТ существуют в виде специфических рецепторов на поверхности клеток, что впоследствии легло в основу клонально-селекционной теории иммунитета. Основываясь на собственных результатах изучения АТ, «повреждающих» микробы и их токсины, но не собственные клетки организма, Эрлих разработал постулат о «волшебной пуле» (*die Zauberkugel*), ставший основным принци-

пом поиска новых химиотерапевтических средств и определивший принципы межклеточных информационных взаимодействий; организовал Институт им. Кайзера Вильгельма и был первым его директором; лауреат Нобелевской премии 1908 г. за исследование иммунитета.

СЛОВАРИК УДАРЕНИЙ

а́кне
акромегали́я
алкого́ль
а́мнион
анафилакси́я
анестези́я
аномали́я
аплази́я
апопто́з
булими́я
ветряна́я оспа
ге́рпес
гипертензия
гипотензия
гипоталамус
-графи́я (как составная часть слова, например «коронарографи́я», «электрокардиографи́я»)
дисгидри́я
дисплази́я
дистрофи́я
дренажом (тв.п.)
идиосинкрази́я
инсу́льт
и́нтима
квашио́ркор
кисло́тно-щелочно́е равновесие
коклю́ш
колла́пс
компоне́нт
кости́ (род. п.)
ли́бидо
менорраги́я
миопати́я
наркома́ния
нейтропени́я
озе́на
осно́вный (когда речь идёт о щёлочности; например. при КЩР)
остеомаля́ция
пу́рпура
пальцево́й
паренхи́ма
-пати́я (как составная часть слова, например «энцефалопати́я», «гломерулопати́я»)
рефлю́кс
синко́пе
сина́пс
со́лидный (об опухоли)
талассеми́я
тетани́я
тка́невый
тошнота́
угри́
фено́мен
хо́рион
шизофрени́я
шпри́цем (тв.п.)
эклампси́я
эпилепси́я

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Показатель	Значения в традиционных единицах	Коэффициент пересчёта	Значения в системе СИ
1	2	3	4
Биохимические показатели крови			
Альбумин	3,6–5 г%	10	36–50 г/л
Аммиак (в сыворотке)			
Оптический тест, 340 нм			11–35 мкмоль/л
Аммиак плазмы			19–43 мкмоль/л
Аполипопротеин А-I			
Мужчины			1,15–1,9 г/л
Женщины			1,15–2,2 г/л
Аполипопротеин В-100			
Мужчины			0,7–1,6 г/л
Женщины			0,6–1,5 г/л
Аполипопротеин(а)	3–30 мг/дл		
Ацетон (в сыворотке)			1,15–2,2 г/л
качественная реакция	отрицательная		отрицательная
количественная реакция	0,3–2 мг%		3–20 мг/л
Белок, общий	6,5–8,5 г%	10	65–85 г/л
Билирубин			
Общий	0,2–1,3 мг%	17,1	3,4–22,2 мкмоль/л
Конъюгированный	0–0,3 мг%	17,1	0–5,1 мкмоль/л
Гаптоглобин (в сыворотке)			
Суммарно	0,44–3,03 г/л		
Тип 1–1	0,8–2,1 г/л		
Тип 2–1	0,7–3,4 г/л		
Тип 2–1	0,1–2,1 г/л		

Гексозы, связанные с белками (в сыворотке)	1,05–1,15 г/л	5,62	5,8–6,4 ммоль/л
Глюкоза плазмы натощак	65–110 мг%	0,055	3,58–6,05 ммоль/л
Гликозилированный гемоглобин	4,4–6,3%		
Гликопротеиды (в сыворотке)	1,2–1,6 г/л		
Железо			
Общее	50–175 мкг%	0,179	9–31,3 мкмоль/л
Общая железосвязывающая способность сыворотки	250–450 мкг%	0,179	44,8–80,6 мкмоль/л
Насыщение трансферрина	20–50%		
Жёлчные кислоты (в сыворотке, суммарно)			2,5–6,8 мкмоль/л
Жирные кислоты неэтерифицированные, в сыворотке			0,30–0,90 ммоль/л
Олеиновая	26–45%		
Пальмитиновая	20–25%		
Стеариновая	10–14%		
Линолевая	8–25%		
Калий (сыворотка)	3,5–5 мэкв/л	1	3,5–5 мэкв/л
Кальций			
Общий	8,9–10,3 мг%	0,25	2,23–2,57 ммоль/л
Свободный	4,6–5,1 мг%	0,25	1,15–1,27 ммоль/л
Креатин (в сыворотке)			
Мужчины			13–53 мкмоль/л
Женщины			27–71 мкмоль/л
Креатинин (в сыворотке)			
Мужчины	0,5–1,7 мг%	88,3	44–150 мкмоль/л
Женщины	0,5–1,11 мг%	88,3	44–97 мкмоль/л
Лактат (плазма)			0,5–2,2 ммоль/л
Лактат (цельная кровь)			0,3–1,3 ммоль/л
Липиды общие (в сыворотке)	3,5–8 г/л		

Показатель	Значения в традиционных единицах	Коэффициент пересчёта	Значения в системе СИ
Литий			0,5–1,5 ммоль/л
Магний (значения выше у женщин во время менструаций)	1,3–2,2 мэкв/л	0,5	0,65–1,1 ммоль/л
α-макроглобулин (в сыворотке)			
Мужчины	1,50–3,50 г/л		
Женщины	1,75–4,20 г/л		
Медь (общая)	70–155 мкг%	0,157	11–24,3 мкмоль/л
Миоглобин (в сыворотке)	<95 нг/мл		
Мочевина (в сыворотке)			2,5–8,32 ммоль/л
Мочевая кислота	3–8 мг%	59,5	179–476 мкмоль/л
Натрий			
Сыворотка	135–145 мэкв/л	1	135–145 ммоль/л
Эритроциты			13,5–22 ммоль/л
Осмолярность	270–290 мосм/кг	1	270–290 мосм/кг
Пировиноградная кислота (пируват)	0–0,11 мэкв/л	1	0–0,11 ммоль/л
Порфирины			
Общие порфирины (в эритроцитах)			150–600 мкмоль/л
Свободный протопорфирин (в эритроцитах)			216–810 мкмоль/л
Протеиназные ингибиторы			
С1-активатор	0,15–0,35 г/л		
β_2-Антиколлагеназа	0,05 г/л		
α-Антитрипсин	0,06 г/л		
Антитромбин III	0,290 г/л		
α_1-Антихимотрипсин	0,3–0,6 г/л		
Интер-α-трипсин ингибитор	0,2–0,7 г/л		
α_2-Макроглобулин	0,5–2,5 г/л		
α_1-Протеиназный ингибитор	2–4 г/л		

Протромбин (в сыворотке)			1,4–2,1 мкмоль/л
Серомукоид (серогликоиды общие, в сыворотке)	0,22–0,28 г/л		
Серотонин			
Кровь			0,22–2,05 мкмоль/л
Плазма			0,28–1,7 мкмоль/л
Сыворотка	1/10 часть от цельной крови		
В тромбоцитах			230–610 нмоль/109 клеток
Сиаловые кислоты (N-ацетил и N-глицилпроизводные нейраминовой кислоты, в сыворотке)	0,180–0,220 усл. ед. 620–730 мг/л (реакция *Гесса*)		2–2,36 ммоль/л (по нейраминовой кислоте)
Среднемолекулярные пептиды (в сыворотке, нормальные величины вариабельны)	0,180–0,250 усл. ед. (254 нм) и 0,260–0,380 усл. ед. (280 нм)		
Тимоловая проба (в сыворотке)	0–4 ед.		
Трансферрин (сидерофилин) в сыворотке			
Мужчины	2,3–4 г/л		
Женщины	3–3, 8 г/л		
Триглицериды натощак			<2,2 ммоль/л
Триацилглицерины (триглицериды, желательные уровни для взрослых)			
Мужчины			0,45–1,81 ммоль/л
Женщины			0,40–1,53 ммоль/л
Тропонин Т	<0,1 нг/мл		
Тропонин I	<0,2 нг/мл		
Ферритин			
Мужчины	36–262 нг/мл	2,25	81–590 пмоль/л
Женщины	10–155 нг/мл	2,25	23–349 пмоль/л
α_1-Фетопротеин (в сыворотке)	<30 мкг/л		

Показатель	Значения в традиционных единицах	Коэффициент пересчёта	Значения в системе СИ
Весовым методом	3,566–3,634 г/л		
Спектрографическим методом	3,371–3,649 г/л		
Фибронектин (по В.Н. Титову и соавт., 1985)	246–399 мкг/мл		
Фолиевая кислота			
Плазма	1,7–12,6 нг/мл	2,27	3,9–28,6 нмоль/л
Эритроциты	153–602 нг/мл	2,27	347–1367 нмоль/л
Фосфат	2,5–4,5 мг%	0,323	0,81–1,45 ммоль/л
Фосфолипиды общие (в сыворотке)			2,52–2,91 ммоль/л
Фосфор липоидный (в сыворотке)			1,97–4,68 ммоль/л
Фосфор неорганический (в сыворотке)			0,646–1,292 ммоль/л
Хлориды			
В крови			77–87 ммоль/л
В сыворотке			96–108 ммоль/л
В поте			0–30 ммоль/л
Холестерин			
Нормальный	<200 мг%	0,0259	<5,18 ммоль/л
Пограничный	200–239 мг%	0,0259	5,18–6,19 ммоль/л
Повышенный	>240 мг%	0,0259	>6,2 ммоль/л
Холестерин ЛПВП	36–75 мг%	0,0259	0,92–1,95 ммоль/л
Холестерин ЛПНП	<130 мг%		<3,36 ммоль/л
Церулоплазмин	21–53 мг%	0,063	1,3–3,3 ммоль/л
Цинк	70–150 мкг/мл		10,7–22,9 мкмоль/л
CO_2 плазмы		1	22–31 ммоль/л
Эритроциты, нуклеотиды			
Электрофорез			
АТФ			600–1400 мкмоль/л
АДФ			250–800 мкмоль/л

АТФ/АДФ	2		
Тонкослойная хроматография			
АТФ			723,6–728,4 мкмоль/л
АДФ			260,8–263,2 мкмоль/л
АМФ			2,8–5,4 мкмоль/л
Эритроциты, электролиты			
Калий			79,4–112,6 ммоль/л
Натрий			12,5–21,7 ммоль/л
Магний			1,65–2,65 ммоль/л
Медь			14,13–23,55 ммоль/л
Этанол			0–2,7 ммоль/л
Интоксикация			65–87 ммоль/л
Ступор			87–109 ммоль/л
Кома			>109 ммоль/л
Кислотно-щелочное равновесие			
Кровь			
pH			7,35–7,45
Артериальная			7,37–7,45
Венозная			7,34–7,43
pCO_2			
Мужчины			4,7–6 кПа
Женщины			4,3–5,7 кПА
pO_2, артериальная кровь			10,2–13,1 кПа
HCO_3^-			
Мужчины			23,6–27,2 мэкв/л
Женщины			21,8–27,2 мэкв/л
Стандартный бикарбонат плазмы крови			
Мужчины			22,5–26,9 ммоль/л
Женщины			21,8–26,2 ммоль/л
Буферные основания, капиллярная кровь			43,7–53,5 ммоль/л

Показатель	Значения в традиционных единицах	Коэффициент пересчёта	Значения в системе СИ
Избыток основания			от –3,4 до +2,5 ммоль/л
Капиллярная кровь			
Мужчины			от –2,7 до +2,5 ммоль/л
Женщины			от –3,4 до +1,4 ммоль/л
Артериальная кровь			
Мужчины			от –1 до +3,1 ммоль/л
Женщины			от –1,8 до +2,8 ммоль/л
Ферменты сыворотки			
Альдолаза	0–11 МЕ/л (30°)		0–11 МЕ/л (30°)
Амилаза	35–118 МЕ/л	0,01667	0,58–1,97 мккат/л
Аминотрансферазы			
Аланинаминотрансфераза	7–53 МЕ/л	0,01667	0,12–0,88 мккат/л
Аспартатаминотрансфераза	11–47 МЕ/л	0,01667	0,18–0,78 мккат/л
Антигиалуронидаза	<250 ед.		
Антистрептолизин О	<250 ед.		
α_2–Антиплазмин (х±20%)	80–120%		
α_1–Антитрипсин	300–600 МЕ; 2–2,4 г/л	18,52	37,04–74,08 мкмоль/л
Антитромбин III	22,5–25,9 Е/мл		
Гистаминаза	0,03–0,51 мг/ч/л		
Гликогенфосфорилаза	0–20 МЕ/л		
γ-Глутамилтранспептидаза			
Мужчины	20–76 МЕ/л	0,01667	0,33–1,27 мккат/л
Женщины	12–54 МЕ/л	0,01667	0,2–0,9 мккат/л
Кислая фосфатаза	0–0,7 МЕ/л	16,67	0–11,6 нкат/л
Креатин киназа (КК)			
Мужчины	30–220 МЕ/л	0,01667	0,5–3,67 мккат/л
Женщины	20–170 МЕ/л	0,01667	0,33–2,86 мккат/л
МВ-фракция КК	0–12 МЕ/л	0,01667	0–0,20 мккат/л

ЛДГ	90–280 МЕ/л	0,01667	1,50–4,67 мккат/л
Липаза	2,3–20 МЕ%	0,1667	0,38–3,33 мккат/л
Липопротеин липаза			
Общая ЛПЛ			18,9–28,62 ммоль/ч
Печёночная ЛПЛ			10,14–16,98 ммоль/ч
Внепечёночная ЛПЛ (субстрат интралипид, pH-метрия)			7,20–13,20 ммоль/ч
5'–нуклеотидаза	2–16 МЕ/л	0,01667	0,03–0,27 мккат/л
Пепсиноген	124–142 мкг/л		
Плазминоген			
Плазма	409–559 мг/л		
Сыворотка	388–564 мг/л		
Трипсин (в сыворотке)	10–60 мкг/л		
Фосфатаза кислая (в сыворотке)	0–0,7 МЕ/л	16,67	0–11,6 нкат/л
Фосфатаза щелочная (в сыворотке)	38–126 МЕ/л	0,01667	0,63–2,10 мккат/л
Холинэстераза			59,96–98,36 мкмоль/ с· л
Гормоны сыворотки			
Альдостерон			
Женщины (при беременности выше в два раза)	5–30 нг%		0,14–0,83 нмоль/л
Мужчины	6–22 нг%		0,17–0,61 нмоль/л
Ангиотензин I (в плазме)	11–88 нг/л		
Ангиотензин II (в артериальной крови, в венозной крови 50–75% от концентрации в артериальной крови)	2,4±1,2 нг/л		
Ангиотензиноген (в плазме)	2,4±0,4 мг/л		
АДГ (вазопрессин)	2,9±1 нг/л		
Гастрин натощак	0–130 пг/мл		
Гидрокортизон			
В 8 ч	50–230 мкг/л	0,003	0,14–0,64 мкмоль/л
В 16 ч	30–150 мкг/л	0,003	0,084–0,42 мкмоль/л

Показатель	Значения в традиционных единицах	Коэффициент пересчёта	Значения в системе СИ
В 20 ч	<50% от уровня в 8 ч		
Глюкагон (в плазме)	30–210 нг/л		
Гормон роста (СТГ)	0–10 нг/мл		0–10 мкг/л
Инсулин натощак	5–25 мМЕ/л	7,18	36–180 пмоль/л
Кальцитонин			
Мужчины	0–14 пг/мл		0–4,1 пмоль/л
Женщины	0–28 пг/мл		0–8,2 пмоль/л
Катехоламины (в крови)			
Адреналин	0–6,28 нмоль/л		
Норадреналин	0–11,76 нмоль/л		
Катехоламины (в плазме)			
Адреналин			<0,480 нмоль/л
Норадреналин			0,615–3,239 нмоль/л
Дофамин			<0,888 нмоль/л
Кортизол (в плазме)			
8 ч	5–23 мкг%		138–635 нмоль/л
16 ч	3–16 мкг%		82–441 нмоль/л
Кортикостерон			3,8–66,5 нмоль/л
17-Оксикортикостероиды (17-ОКС, в плазме)	50–200 мкг/л	0,0028	0,14–0,55 мкмоль/л
Ренин, активность в плазме	0,9–3,3 нг/мл/ч		
Секретин (в течение 45 мин после еды выше 1200 нг/л)	29–45 нг/л		
С-пептид (в сыворотке)	1,4–2,2 мкг/л		
Тироксин, общий (T_4)	3–12 мкг%	12,9	39–155 нмоль/л
Тироксин, свободный	1–2,3 нг%	12,9	13–30 пмоль/л
ТТГ	0,32–5 мкМЕ/л		0,32–5 мМЕ/л
Поглощение смолой	20–40%		

Трийодтиронин (T_3)	80–200 нг%	0,0154	1,2–3,1 нмоль/л
T_4-индекс [T_4×(Т-связывание)]	0,85–3,5		
Тиреотропный гормон (ТТГ)	0,45–6,2 мкМЕ/мл		
Биохимические показатели мочи			
Общий азот	6–17 г/сут	71,39	428,4–1213,7 ммоль/сут
Азот аминокислот	50–200 мг/сут		3,5–14,3 нмоль/сут
АКТГ	15–70 пг/мл	0,22	3,3–15,4 пмоль/л
Альдостерон			8,34–41,7 нмоль/сут
Амилаза	0,04–0,30 МЕ/мин	6,67	0,67–5 нкат/мин
Аминокислоты			
Тирозин			
Мужчины	15–40 мг/сут		
Женщины	15–49 мг/сут		
Фенилаланин			
Мужчины	8–15 мг/сут		
Женщины	6–41 мг/сут		
Аммиак	30–50 ммоль/л		10–107 ммоль/сут
Ацетон (качественная реакция)	отрицательна		отрицательна
Белок общий	45–75 мг/сут		
Дневная моча	<60 мг/сут		
Ночная моча	<20 мг/сут		
Белковые фракции мочи			
Альбумины	37,9% (10–100 мг/сут)		10–100 мг/сут
Глобулины			
α_1	27,3%		
α_2	19,5%		
β	8,8%		
γ	3,3%		
Альбумины/Глобулины	0,64		
Гаптоглобин	0–5 мг/л		

Показатель	Значения в традиционных единицах	Коэффициент пересчёта	Значения в системе СИ
Гликозаминогликаны			
Осаждение ЦПХ	1,03–3,35 мг/1 г креатинина		
Карбозоловая реакция	2,37–2,99 мг/л		
Глюкоза (качественные пробы на глюкозу мочи отрицательные)			0,06–0,83 ммоль/л
δ-Аминолевулиновая кислота	1,3–7 мг/сут	7,6	10–53 мкмоль/сут
Калий			38–77 ммоль/сут
Кальций	0–250 мг/сут	0,025	0–6,25 ммоль/сут
Катехоламины			
Адреналин	<10 мкг/сут		<55 нмоль/л
Норадреналин	<100 мкг/сут		<590 нмоль/л
Метанефрин	0,1–1,6 мг/сут		0,5–8,1 мкмоль/л
17–Кетостероиды			
Мужчины	27,7–79,7 мкмоль/сут	1	27,7–79,7 мкмоль/сут
Женщины	17,4–55,4 мкмоль/сут	1	17,4–55,4 мкмоль/сут
Копропорфирин	50–250 мкг/сут		80–380 нмоль/сут
Кортизол, свободный	20–90 мкг/сут	2,76	55–248 нмоль/сут
Креатин			
Мужчины			0–0,30 ммоль/сут
Женщины			0–0,61 ммоль/сут
Креатинин			
Клиренс	120 мл/мин		
Мужчины	1–2 г/сут	8,84	8,8–17,7 ммоль/сут
Женщины	0,6–1,5 г/сут	8,84	5,3–13,3 ммоль/сут
Магний			3–5 ммоль/сут
Медь	15–50 мкг/сут	0,0157	0,24–0,78 мкмоль/сут
Миоглобин	<4 мкг/сут (2–4 нг/мл)		
Мочевая кислота			1,48–4,43 ммоль/сут

Мочевина	20–35 г/сут	16,65	333–583 ммоль/сут
Натрий			40–220 ммоль/л
Оксалаты	10–40 мг/сут	11,4	114–456 мкмоль/сут
5-Оксииндолилуксусная кислота			5–42 мкмоль/сут
17-Оксикортикостероиды (17-ОКС)			
17-ОКС свободные			0,11–0,77 мкмоль/сут
17-ОКС суммарно			4,1–13,7 мкмоль/сут
Осмолярность	500–1400 мосмоль/кг		
Порфирины			
Копропорфирин	0–72 мкг/сут	1,53	0–110 нмоль/сут
Уропорфирин	0–27 мкг/сут	1,2	0–32 нмоль/сут
Порфобилиноген	0–2 мг/сут	4,4	0–8,8 мкмоль/сут
Серотонин			0,5–1,2 мкмоль/сут
Титруемая кислотность мочи (ТК)			20–40 мэкв/сут
Уробилиноген	0–6 мг/сут		
Фосфор неорганический			12,9–42 ммоль/сут
Хлориды			170–210 ммоль/сут
5–Гидроксиндолуксусная кислота	0,2–5,7 мг/сут	5,23	1–30 мкмоль/сут
Система свёртывания крови			
Время кровотечения	2,5–9,5 мин		
Продукты разрушения фибриногена/фибрина	<8 мг/мл		
ПТ	11–14 с		
Тромбиновое время	11,3–18,5 с		
Факторы свёртывания			
Фактор I (фибриноген)	150–360 мг%	0,01	4–10 мкмоль/л
Фактор II (протромбин)			0,60–1,40 мкмоль/л
Фактор V			0,60–1,40 мкмоль/л
Факторы VII–X			0,70–1,30 мкмоль/л
Фактор X			0,70–1,30 мкмоль/л
Фактор VIII			0,50–2 мкмоль/л

Показатель	Значения в традиционных единицах	Коэффициент пересчёта	Значения в системе СИ
Фактор IX			0,60–1,40 мкмоль/л
Фактор XI			0,60–1,40 мкмоль/л
Фактор XII			0,60–1,40 мкмоль/л
Общий анализ крови			
Гематокрит			
Мужчины	40,7–50,3%	0,01	0,407–0,503
Женщины	36,1–44,3%	0,01	0,361–0,443
Гемоглобин (Hb)			
Мужчины	13,8–17,2 г%	0,620	8,56–10,7 ммоль/л
Женщины	12,1–15,1 г%	0,620	7,50–9,36 ммоль/л
Концентрация Hb в 1 эритроците	32,7–35,5 г%	0,620	20,3–22 ммоль/л
Содержание Hb в 1 эритроците	26,7–33,7 пг		
Лейкоцитарная формула			
Общее число лейкоцитов	$3,8–9,80\times10^3$/мкл	1	$3,8–9,8\times10^9$/л
Лимфоциты	$1,2–3,3\times10^3$/мкл	1	$1,2–3,3\times10^9$/л
Моноциты	$0,2–0,7\times10^3$/мкл	1	$0,2–0,7\times10^9$/л
Гранулоциты	$1,8–6,6\times10^3$/мкл	1	$1,8–6,6\times10^9$/л
Разброс размеров эритроцитов	11,8–14,6%	0,01	0,118–0,146
Ретикулоциты	0,5–1,5%	0,01	0,005–0,015
СОЭ	0–10 мм/ч		
Средний эритроцитарный объём	80–97,6 мкм		
Тромбоциты	$190–405\times10^3$/мкл	1	$190–405\times10^9$/л
Эритроциты			
Мужчины	$4,5–5,7\times10^6$/мкл	1	$4,5–5,7\times10^{12}$/л
Женщины	$3,9–5\times10^6$/мкл	1	$3,9–5\times10^{12}$/л
Иммунологические показатели			
Ig (в сыворотке)			
IgA	0,90–4,50 г/л		

IgA_1	90%		
IgA_2	10%		
IgD	0–0,15 г/л		
IgE	0–0,38 мг/л		
IgG	5,65–17,65 г/л		
IgG_1	60–70%		
IgG_2	14–20%		
IgG_3	4–8%		
IgG_4	2–6%		
IgM	0,60–3,50 г/л		
Комплемент (общий гемолитический)	118–226 CH50 МЕ/мл		
C1q			51–79 мг/л
C1r			22–46 мг/л
C1s			21–41 мг/л
C2			22–34 мг/л
C3			77–156 мг%
C4			15–39 мг%
C5			49–77 мг/л
C6			48–64 мг/л
C7			49–70 мг/л
C8			43–63 мг/л
C9			47–69 мг/л
Биохимические показатели спинномозговой жидкости			
Белок	150-350 мг/л		
Давление	100-180 мм водн.ст.		
Цитоз	3-4 клетки в мл		

Предметный указатель

Helicobacter pylori *255, 260, 262, 437*
Reentry *129, 139, 439, 728*
Абеталипопротеинемия *440*
Абсцесс *440*
Автоматизм
  аномальный *134, 139*
  сердца *123, 124, 720*
Агаммаглобулинемия *440*
Агранулоцитоз *55, 441*
Адаптация. *См.* Глава 19
Адгезия
  нарушения *442*
  молекулы *442, 569, 572, 590, 608, 676, 728*
Аденоматоз семейный полиэндокринный *443*
Адреналин *443*
Адренолейкодистрофия *443*
Адренорецептор *671*
Азота оксид *629*
Аквапорины *444*
Акромегалия *329*
Актиномикоз *445*
Алкалоз *446*
Алкаптонурия *446*
Аллоритмия *134*
Альбинизм *447*
Альдостерон *447*
Аминоацидурия *449*
Амины катехоловые *333, 450*
Амиотрофия *450*
Ангиография *450*
Ангиопластика
  баллонная *451*
  коронарная *557*
  транслюминальная коронарная *451, 557*
Ангиопоэтин *450*
Ангиотензин *451, 669*
Ангиотензиноген *669, 695*
Анемия *26, 451*
  гемолитическая *30, 452*
    аутоиммунная *452*
  железодефицитная *41, 454*
  железорефрактерная *42*
  виды *27*
  дизэритропоэтическая *36*
  гиперхромная *453*
  гипопластическая *36, 453*
  гипохромная *454*
  апластическая *36, 451*
  Кули *455*
  макроцитарная *455*
  микроцитарная *456*
  нормохромная *456*
  нормоцитарная *456*
  постгеморрагическая *29*
  серповидно-клеточная *456*
  Фанкони *458*
  фолиеводефицитная *458*
Анизоцитоз *458*
Анкилостомидоз *459*
Аномалия
  Шедьяка-Штайнбринка-Хигаси *442*
  Эбштайна *459*
Анорексия *245, 459*
Антациды *459*
Антесистолия *459*
Антиген *459*
Антитело *462*
Апоптоз *464, 600*
  белки *475*
Апоптосома *465*
АПФ *451*
Аритмия
  мерцательная *465*
  сердца *122, 465*
    комбинированная *134*
    номотопная *125*
    эктопическая *128*
  синусовая *126*
Артериит височный *466*
Аскаридоз *467*
Астма
  бронхиальная *467*
  сердечная *152*
АТ
  антинуклеарное *462*
  антифосфолипидное *462*
  антиядерные *721*
  моноклональное *462*
  тепловые *453*
  холодовые *453*
Атаксия *406*
Атеросклероз *467*
Атриопептин *722*
АТФаза *442*
  кальциевая *442*
    ретикулума *442*
    плазмолеммы *442*
  натрий, калиевая *443*
  протонная, калиевая *443*
Аутизм *470, 619, 639*
Ахалазия *249*
Ацидоз *471*
  респираторный *473*
  метаболический *471*
  почечный канальцевый *472*
Ацидурия *473*
Багассоз *474*
Базофил *474*
Баланс
  ионный, нарушения. *См.* Глава 12
  тепловой, нарушения. *См.* Глава 6
Белок
  Бенс-Джонса *475*
  Apaf-1 *475*
  Bcl-2 *475*
  С-реактивный *475*
  кальций-связывающий *475*
  GMP140 *600, 676, 718*
  прионный (PrPC) *658*
  полосы 3 *20*
  острой фазы воспаления *475*
Бесплодие *475*
  женское *475*
  мужское *477*
Билирубин *20, 282, 283, 477*
  непрямой *478*
  прямой *478*
Биопсия *478*
Блокада
  АВ-блокада *479*
  ветвей левой ножки пучка Хиса *481*
  внутрижелудочковая *480*
  атриовентрикулярная *479*
  левой ножки пучка Хиса *480*
  правой ножки пучка Хиса *480*
  сердца *478*
    Мобитца *479*
  синоатриальная *481*
Блокаторы кальциевых каналов *482*

Болезнь
Аддисона *342, 485*
Вакеза *21*
Дауна *487*
гранулематозная хроническая *442, 493*
вибрационная *487*
витаминной недостаточности *482*
Альцхаймера *486*
Гоше *487*
аутоиммунная *482*
Рандю–Ослера *71*
Рефсума *491*
рыбьего глаза *627*
Лёффлера *490*
Лева *490*
легионеров *490, 590*
Лайма *490*
Кристмаса *505*
Кройтцфельдта-Якоба *490, 658*
Крона *490*
кленового сиропа *490*
коллагеновая *483*
Костманна *441*
ишемическая сердца *108, 489*
Иценко–Кушинга *336, 487*
курчавых волос *687*
Педжета *491*
накопления *484*
лизосомная *484*
пероксисомная *484*
Меньера *687*
Олбрайта *370, 491*
миеломная *604*
Ниманна–Пика *491*
Минковского–Шоффара *700*
Олпорта *491*
Норума *627*
поликистозная почки *491*
Симмондса *491*
сывороточная *492*
Шёнляйна–Геноха *72*
Фабри *492*
Шарко–Мари–Тута *493*
Такаясу *492*
Танжье *492*
хромосомная *484*
Хиппеля-Линдау *493*
Уиппла *492*
Ходжкена *591*
фон Виллебранда *492*
тяжёлых цепей Ig *492*
Хэнда–Шюллера–Крисчена *493*
язвенная *259*
двенадцатиперстной кишки *260, 264*
желудка *260, 264*
Болезнь(и)
наследственные. *См.* Глава 3
Боль *415*
Брадикардия *493*
синусовая *125*
Брадикинин *494*
Бронхоэктазы *494*
Бруцеллёз *494*
Булимия *494*
Вазопрессин *495*
Васкулит
геморрагический *72*
иммунокомплексный *72*
Вегетации *495*
Вегетоневроз *434*
Вентиляция *496*
альвеолярная *496*
лёгочная *496*
Вещество P *241, 496*
Взрыв респираторный *496, 643*
Винбластин *734*
Винкристин *734*
Вирус *496*
герпеса *496*
ECHO *497*
Коксаки *497*
парвовирус *438, 497*
B19 *497, 588*
Эпстайна-Барр *498*
Витамин
B_{12} *498, 505*
C *526*
D *498*
K *499*
PP *528*
Волокно Пуркинье *695*
Волчанка *500*
системная красная *500*
Воспаление. *См.* Глава 5
Время
парциальное тромбопластиновое *500*
протромбиновое *500*
тромбиновое *500*
Галактоземия *500*
Ганглиозидоз *500*
Гаптены *501*
Гастрин *501*
Гематокрит *7*
Гемобластоз *80*
атипизм *82*
Гемоглобин *502*
C *502*
F *502*
S *503*
Гемоглобинопатия *503*
C *503*
Гемоглобинурия *503*
Гемодиализ *503*
Гемопоэз *503*
Гемостаз *64*
Гемофилия
A *505*
B *505*
Гемохроматоз *507*
Гепарин *507, 581*
Гепатит
вирусный *276*
A *507*
B *508*
C *509*
D *510*
E *510*
G *511*
TTV *511*
Герпес *511*
простой *511*
опоясывающий *511*
Гинекомастия *512*
Гиперальдостеронизм *334*
вторичный *170, 336*
первичный *170, 335*
Гипервентиляция альвеолярная *228*
Гипервитаминоз
A *512*
D *513*
Гиперволемия *9*
Гиперемия
венозная *200*
артериальная *195*
Гиперкалиемия *514*
Гиперкальциемия *363, 515*
Гиперкинезы *404*
Гиперлизинемия *515*

Гиперлипидемия *515*
Гиперлипопротеинемия *516*
Гиперметионинемия *619, 629*
Гипернатриемия *517*
Гиперпаратиреоз *365*
Гиперпитуитаризм *327*
Гиперплазия *519*
  коры надпочечника *519*
  предстательной железы *519*
Гиперпролактинемия *519*
Гиперпролинемия *519*
Гипертензия
  артериальная *160, 174, 176, 177*
    вазоренальная *174*
    нейрогенная *165*
    при беременности *177*
    симптоматическая *181*
    эндокринная *169*
  лёгочная *229*
Гипертермия злокачественная *520*
Гипертиреоз *172, 347, 520*
Гиперурикемия *522*
Гиперфосфатемия *522*
Гипоальдостеронизм *523*
Гиповентиляция альвеолярная *223*
Гиповитаминоз
  A *524*
  B_{12} *526*
  PP *528*
Гиповолемия *11*
Гипогликемия *529*
Гипогонадизм *530*
Гипокалиемия *530*
Гипокальциемия *363, 531*
Гипокинезии *401*
Гипоксия. *См.* Глава 15
Гипомагниемия *532*
Гипонатриемия *533*
Гипопаратиреоз *370*
Гипопитуитаризм *323*
Гипотензия
  артериальная *190*
    нейрогенная *191*
    эндокринная *193*
  ортостатическая *534*
Гипотиреоз *172, 353, 534*
Гипофосфатемия *536*
Гирсутизм *340*
Гистамин *242, 538, 581*
Гистидинемия *622*
Гистиоцитоз *538*
Гистоплазмоз *538*
Глаукома *538*
Гликогенозы *538*
Гликозиды сердечные *540*
Гликокаликс *718*
Глицинемия *540*
Гломерулонефрит *297*
Глюкокортикоиды *540*
Гомогентизинурия *446*
Гомоцистинурия *449*
Гонадолиберин *318, 541*
Гормон
  гонадотропный *542*
  рилизинг *543*
  роста *543*
  лютеинизирующий *542*
  йодсодержащий *542*
  тропный *545*
  тимуса *544*
  фолликулостимулирующий *542*
Гранулёма *545*
  Ашоффа–Талалаева *545*
Гранулематоз Вегенера *545*
Давление
  заклинивания *546*
    лёгочной артерии *546*
  центральное венозное *546*
ДВС *73*
Дегенерация гепатолентикулярная *546*
Дегидроэпиандростерон *546*
Дезоксикортизол (11-) *546*
Дезоксикортикостерон (11-) *546*
Делирий *547*
Депо кальция *442, 475*
Дерматомиозит *547*
Дефект
  аполипопротеинов *547*
  катаболизма лейцина *548*
  окисления жирных кислот *549*
Дефензин *550*
Дефибрилляция *550*
Деформация *557*
Диабет
  несахарный *330, 550*
  сахарный *552*
    инсулинзависимый *553*
    инсулиннезависимый *555*
Диарея *257*
Дигидротестостерон *556*
Дизрупция *557*
Дийодтирозин *557*
Дилатация баллонная *557*
Дисплазия *557*
  фибромускулярная *557*
Диссоциация
  атриовентрикулярная *128, 479, 558*
  с интерференцией *129*
Дистресс-синдром респираторный *236*
Дистрофия
  баллонная *558*
  гепатоцеребральная *546*
  амилоидная *449*
  мышечная
    Дюшенна *558*
    Беккера *558*
    прогрессирующая *450*
Дифферон *558*
ДОФА *559*
ДОФА-декарбоксилаза *559*
Дофамин *638*
Дофамин-бета-гидроксилаза *559*
Дренаж постуральный *559*
Дыхание
  Чейна-Стокса *560*
  бронхиальное *560*
  биотовское *560*
  внешнее *215*
    расстройства *223*
    оценка *216*
  амфорическое *559*
  Куссмауля *560*
  тканевое *215*
Ёмкость
  диффузионная *560*
  лёгких
    жизненная *560*
    общая *560*
    остаточная *560*
ЖЁЛ *217, 560*
Железа обмен *38*
Железа
  околощитовидная *363*
  щитовидная *345*
Желтуха *282, 560*
  гемолитическая *561*
  внепечёночная *287*
  печёночная *284, 561*

механическая *287*
обтурационная *561*
ядерная *562*
энзимопатическая *286*
Запор *258*
Зоб
диффузный токсический *563*
Риделя *563*
узловой токсический *563*
эндемический *356, 564*
ИБС *489*
Иммуноглобулины
A *566*
D *567*
E *567*
G *566*
M *566*
Иммунодефицит *567*
Иммунопатология. *См.* Глава 16
Ингибитор
клеточного цикла *700*
протеазы *464*
Индекс
Пинье *568*
сердечный *568*
Тиффно *217, 568*
ядерного сдвига *53*
эритроцитарный *568*
Интегрин *569, 598, 599*
GP IIb-IIa *569, 719*
Интерлейкины *569*
Интерфероны *571*
Интрон *571*
Инфаркт миокарда *109*
Инфекция. *См.* Глава 7
Ишемия *202*
Кадгерин *572*
Кальмодулин *572*
Кальсеквестрин *572*
Кальцидиол *498*
Кальцитонин *572*
Кальцитриол *498, 573*
Кальция депо *442, 475*
Канал ионный *573, 599*
рецептор-зависимый *574*
калиевый *573*
кальциевый *573*
лиганд-зависимый *573*
натриевый *573*
хлорный *574*
Канцерогенез. *См.* Глава 17
Кардиоверсия *574*
электрическая *574*
Кардиомиопатия *574*
Каспазы *576*
Катетер Суона-Ганца *576*
Квашиоркор *576*
Кетоацидоз диабетический *577*
Кислота
арахидоновая *578*
фолиевая *505, 578*
Классификация
брадикардий *493*
артериальных гипертензий *160*
гипертонической болезни *183*
анемий *27, 28*
гемолитических *30*
кардиомиопатий *574*
ИБС *489*
коагулопатий *73*
неврозов *430*
нервных волокон *499*
сердечной недостаточности *154*
хронического лимфолейкоза *97*
хромосомных болезней *484*
REAL *80, 578*
эритроцитозов *21*
Клетка *578*
дендритная *580*
гигантская *580, 694*
альтерация. *См.* Глава 4
антигенпредставляющая *579, 580, 597*
Рид–Штернберга *592*
Лангерханса *580, 694*
клон *582*
коммитированная *559*
пейсмейкерная *694*
патология. *См.* Глава 4
предшественница *559*
Пирогова–Лангханса *580*
повреждение. *См.* Глава 4
популяции клеток *655*
стволовая *558*
тип клеточный *707*
Ходжкена *592*
фон Купффера *694*
Хофбауэра *581, 694*
тучная *580, 581*
энтероэндокринная *241, 581*
Клиренс *582*
инулина *697*
мукоцилиарный *582*
Клон *582*
Коагулопатия *69, 73*
потребления *76*
Коклюш *582*
Колит *269*
неспецифический язвенный *271*
хронический *269*
Колхицин *733*
Кольцо
Вальдейера-Пирогова *583*
Кайзера-Фляйшера *546*
Кэбота *583*
Кома
диабетическая *583*
гиперосмолярная *583*
гиперосмолярная некетоацидотическая *583*
гипотиреоидная *361*
печёночная *281*
микседематозная *361, 583*
молочнокислая *583*
Комплекс *584*
юкстагломерулярный *584*
иммунный *584*
мембраноатакующий *584*
околоклубочковый *584*
Комплемент *584*
Копропорфирия *626*
Кортиколиберин *585*
Кортикостероиды *585*
Кортикостерон *586*
Кортикотропин *586*
Коэффициент
IQ *586*
Тиффно *568*
умственного развития *586*
Креаторея *587*
Кретинизм *356*
Криз
вагоинсулярный *588*
гемолитический *588*
бластный *103*
гипертонический *179*
апластический *587*
надпочечниковый *344, 587*
симпатоадреналовый *588*
тиреотоксический *353*
Кроветворение *503*

Кровообращение
недостаточность *106*
периферическое *105*
центральное *105*
Кровопотеря *13*
виды *18*
Кровотечение маточное *588*
Кровоточивость *69*
типы *70*
Ксантинурия *627*
Ксантома *589*
Ксантуренацидурия *626*
Лаймоборрелиоз *490*
Лактатдегидрогеназа *627*
Ламинин *590*
ЛДГ *627*
Лёгкое
рабочего, обрабатывающего солод *590*
работника зернохранилища *590*
отёк *152*
птицевода *590*
фермера *590*
Лёгочное сердце *676*
Лейдигома *647*
Лейкемид *92, 590*
Лейкемия *591*
Лейкоз *81, 86*
острый *87*
виды *87*
лимфобластный *89*
лимфоидный *89*
миелоидный *88*
хронический
лимфолейкоз *96*
миелолейкоз *102*
Лейкопения *46*
вторичная *47*
первичная *47*
Лейкоцит
базофильный *474*
эозинофильный *748*
Лейкоцитоз *49*
истинный *52*
Лепречаунизм *684*
Лептин *591*
Лимфогранулематоз *591*
Лимфолейкоз хронический *96*
Лимфома *592*
Беркетта *592*
неходжкенская *592*
Лимфотактин *593*
Лимфотоксин *593*
Лимфоцит *593*
В-лимфоцит *593*
CD4-лимфоцит *593*
CD8-лимфоцит *594*
NK-лимфоцит *594*
Т-киллер *594*
Т-лимфоцит *593*
Т-супрессор *594*
Т-хелпер *593*
Липопротеины *595*
Лихорадка *595*
геморрагическая *595*
сенная *595*
Q *595*
Лицо
Гиппократа *596*
клоуна *596*
лунообразное *596*
эльфа *596*
Люлиберин *318, 541*
Лютропин *319, 542*
Макроглобулинемия Вальденстрёма *596*
Макрофаг *596, 597*
Мальформация *557*
Маркёр
CD *598*
ХМЛ *102*
Массаж каротидного синуса *601*
Матрикс тканевый *601*
Мегакариоцит *601*
Медиатор воспаления *602*
Мерцание *135*
Металлопротеиназы матриксные *602*
Метастаз
Вирхова *719*
Крукенберга *647*
Шнитцлера *604*
Метгемоглобинемия *503, 604, 628*
Метилакрилацидурия *621*
Миастения тяжёлая псевдопаралитическая *604*
Миелобластин *545*
Миелоз фуникулярный *604*
Миелолейкоз хронический *102*
Миелома множественная *604*
Миелопероксидаза *641*
Микроангиопатия диабетическая *606*
Микротрубочки *606*
Микрофиламенты *607*
Микроциркуляция *208*
Микседема *357*
Миокарда реперфузия *119*
Миокардит *607*
Миопатия *608*
Броди *608*
немалиновая *608*
митохондриальная *608*
Моноцит *609*
Муковисцидоз *728*
Мукополисахаридоз *610*
Наркомания. *См.* Глава 18
Нарушения
белкового обмена. *См.* Глава 9
водного обмена. *См.* Глава 11
липидного обмена. *См.* Глава 10
кислотно-щелочного равновесия. *См.* Глава 13
ионного баланса. *См.* Глава 12
обмена витаминов. *См.* Глава 14
углеводного обмена. *См.* Глава 8
теплового баланса. *См.* Глава 6
Нарушения. *См.* Расстройства
чувствительности *407*
движений *399*
гемостаза *64*
вентиляции *223*
вентиляционноперфузионные *221*
вентиляционноперфузионных отношений *230*
автоматизма сердца *123*
артериального давления *159*
диффузии кислорода *232*
ВНД *424*
аппетита *245*
регионарного кровотока *195*
ритма сердца *132*
канальцевой реабсорбции *294*
клубочковой фильтрации *293*
коронарного кровотока *108*

межнейронных взаимодействий *393*
обмена железа *38*
объёма крови *8*
проводимости
в сердце *129*
аритмии *129*
микроциркуляции *209*
пищеварения *250*
половой дифференцировки *376, 377*
моторики желудка *252*
синтеза глобинов *44*
Неврастения *433*
Невроз *429*
Недостаточность
антитрипсина *617*
дыхательная *234*
спирометрия *219*
капилляро-трофическая *213*
кровообращения *106*
коронарная *108*
надпочечниковая *341*
протеина C *618*
протеина S *618*
почечная *305*
сердечная *140*
декомпенсация *146*
диастолическая *157*
острая *151*
систолическая *153*
ферментов *618*
дыхательной цепи *634*
цикла мочевины *635*
фолиевой кислоты *636*
функций печени *274*
Нейролейкемия *92*
Нейротоксин
ботулинический *711*
столбнячный *711*
Нейротрофин *722*
Нейтропения
семейная *441*
циклическая *441*
Нейтрофил *641*
респираторный взрыв *643*
Некроз
казеозный *643*
коагуляционный *643*
колликвационный *643*
Непереносимость
аспирина *643*
лактозы *643*
сахарозы *643*
фруктозы *729*
Нефрит *296*
острый *297*
хронический *299*
Нефролитиаз *310*
Нефропатия
беременных *644*
диабетическая *644*
уратная *644*
Нозология
общая. *См.* Глава 2
Нормобласт *645*
Нормоволемия *8*
полицитемическая *9*
Обмен железа *38*
Обмен
белков, нарушения. *См.* Глава 9
витаминов, нарушения. *См.* Глава 14
воды, нарушения. *См.* Глава 11
липидов, нарушения. *См.* Глава 10
нуклеиновых кислот, нарушения. *См.* Глава 9
углеводный, нарушения. *См.* Глава 8
Объём
дыхательный *645*
лёгочный *218*
конечный диастолический *645*
минутный
дыхания *645*
сердца *645*
остаточный лёгких *645*
ударный *645*
форсированного выдоха *645*
эритроцитов средний *645*
Озена *646*
Оксид азота *629*
синтетаза *629*
Окситоцин *646*
Онкогенез. *См.* Глава 17
Опухоль
атипизм *82*
Крукенберга *647*
прогрессия *82*
Орексин *647*
Остеопетроз *648*
Островок Лангерханса *648*
Отёк
ангионевротический *648*
лёгких *152*
Квинке *648*
Палочка барабанная *677*
Парапротеинемия *85*
Парасистолия *135*
Паратиреокрин *649*
Парвовирус
B19 *438*
Патогенез
общий. *См.* Глава 2
Патология
клетки. *См.* Глава 4
Пентозурия *627*
Пептид
глюкагоноподобный *650*
YY *649*
Переносчик
железа *712*
GLUT *650*
Пересадка
костного мозга *94*
стволовых клеток *94*
Период Венкебаха *479, 481, 650, 745*
Пиелонефрит *300*
Пикфлоуметрия *651*
Пиноцитоз *651*
Пневмонит гиперчувствительный *652*
Пневмоцистоз *652*
Подагра
вторичная *644*
первичная *644*
Полипептид вазоактивный интестинальный *649*
Полицитемия *10, 654*
истинная *654*
Преэклампсия *178*
Проба. *См.* Реакция; Тест
гваяковая *658*
Вальсальвы *658*
бензидиновая *658*
Зимницкого *658*
калорическая *658*
Кумбса *658*
непереносимости лактозы *658*
Шиллинга *659*

холодовая *659*
туберкулиновая *659*
Прогестерон *319*
Пролактин *519*
Проопиомеланокортин *660*
Простагландин *661*
Простациклин *661*
Процесс
инфекционный. *См.* Глава 7
Псевдогиперальдостеронизм *661*
Псевдоподагра *662*
Псориаз *662*
Пульс
Корригэна *662*
парадоксальный *662*
Пункция костного мозга *92*
Пурпура *662*
Шёнляйна–Геноха *663*
тромбоцитопеническая
идиопатическая *662*
тромботическая *663*
Пучок
Джеймса *665*
Венкебаха *664*
Бахмана *664*
Кента *665*
Махейма *665*
Хиса *695*
Равновесие
кислотно-щелочное. *См.* Глава 13
Расстройства. *См.* Нарушения
движений *399*
желудочной секреции *250*
биполярные *665*
глотания *247*
вкуса *243*
внешнего дыхания *222*
нервной деятельности *389*
обсессивнокомпульсивные *666*
настроения *666*
микроциркуляции *209*
пищеварения *256*
трофики *422*
эндокринные *319*
Реакция. *См.* Проба; Тест
лейкемоидная *85*
иммобилизации бледной трепонемы *668*
Перлса *668*
ШИК *668*
фон Вассерманна *668*
Регенерация
репаративная *669*
физиологическая *669*
Регуляция
аутокринная *317*
паракринная *317*
нейроэндокринная *317*
эндокринная *317*
Ренин *669*
Реперфузия миокарда *119*
Ретикулоцит *670*
Рефлекс
Ашнера *670*
ортостатический *670*
Рефлюкс *670*
Рецептор *671*
адренергический *671*
ваниллоидный *671*
гамма-аминомасляной кислоты *671*
глициновый *672*
витамина D3 *671*
глутаминовой кислоты *672*
дофамина *672*
ацетилхолина *673*
ретиноидов *673*
рианодина *673*
каината *672*
каннабиноидов *672*
инозитолтрифосфата *672*
мембранный *672*
IgE *671*
опиатный *673*
опиоидный *673*
сиротский *673*
стероидных гормонов *673*
фактора некроза опухоли *673*
тиреоидных гормонов *673*
формилметилпептидов *673*
холинергический *673*
ядерный *674*
эндотелина *674*
Ритм
галопа *675*
водитель *694*
атриовентрикулярный *128*
перепела *675*
предсердный *128*
сердца *675*
идиовентрикулярный *675*
синусовый *675*
ускоренный идиовентрикулярный *128*
Сальмонеллёз *675*
Саркозинемия *631*
Саркоидоз *675*
Саркома Капоши *675*
Свёртывание диссеминированное *73*
Селектин *642, 676*
Сердце
лёгочное *676*
капельное *676*
панцирное *676*
Серотонин *639*
Сертолиома *647*
Симпласт *677*
Симптом
Бабински *677*
бабочки *677*
барабанных палочек *677*
Дальримпля *351*
двух молоточков *677*
Брудзиньского *677*
Ромберга *678*
Кернига *677*
Ласега *677*
Кохера–Грефе *351*
Куссмауля *677*
Образцова *677*
Мерфи *677*
Мак-Берни *677*
Менделя *677*
Пастернацкого *677*
Ортнера *677*
Хвостека *678*
Труссо *678*
Хилла *678*
Штельвага *351*
Щёткина–Блюмберга *678*
Синдром отмены
гипертензивных препаратов *688*
Синдром
Бадда-Киари *681*
адреногенитальный *338, 678*
Бернара–Сулье *681*
Вернике–Корсакова *681*
верхней полой вены *682*
Барттера *681*
Джервелла–Ланге–Нильсена *683, 692*
Гайсбёка *682*

гепаторенальный *682*
геморрагический *68, 682*
гемолитико-уремический *682*
демпинг-синдром *683*
ДВС *73*
брадикардии-тахикардии *126*
Дресслера *684*
Грисчелли *442*
бронхообструктивный *681*
Броун-Секара *411, 681*
Гийена–Барре *682*
длительного раздавливания *684*
гиперэозинофильный *683*
голубой пелёнки *714*
Вольффа–Паркинсона–Уайта *132, 682*
Донохью *684*
Гудпасчера *683*
ахолии *290*
Бушке *696*
Золлингера–Эллисона *684*
раздражённой кишки *270*
резистентных яичников *476, 690*
Райтера *690*
Райфенштайна *530, 614*
распада опухоли *522*
респираторного дистресса *236*
ретикулярной дисгенезии *441*
Романо-Уорда *691, 692*
Казабаха-Мерритт *685*
каротидного синуса *685*
Картагенера *685, 688*
ленивых лейкоцитов *442*
Леша-Найена *686*
Лауна-Генона-Ливайна *685*
Криглера-Найара *685*
Клерка–Леви–Кристеско *132, 685*
Киммельштиля–Уилсона *685*
Конна *335*
кошачьего крика *685*
Иценко–Кушинга *336, 684*
Лэмберта–Итона *686*
неадекватной секреции АДГ *331, 687*
паранеопластический *688*
гематологический *689*
неврологический *689*
эндокринный *688*
Марфана *686*
нарушенного всасывания *266*
мальабсорбции *266*
Менкеса *687*
неподвижных ресничек *688*
Меньера *687*
Махейма *665*
Патау *714*
нефротический *302*
Прадер–Вилли *690*
преждевременного возбуждения желудочков *690*
приводящей петли *690*
пиквикский *689*
Морганьи–Адамса–Стокса *127, 131, 687*
постинфарктный *684*
слабости синусового узла *126*
слабости синусно-предсердного узла *126*
Стёрджа-Уэбера *691*
Шёгрена *693*
Шедьяка–Штайнбринка–Хигаси *442*
Шерешевского–Тёрнера *693*
удлинённого интервала QT *692*
Фанкони *692, 733*
Шая–Дрейджера *693*
тромботический *65*
холемии *289*
токсического шока *691*
Уотерхауса–Фридерихсен *692*
туннельный запястный *684*
Эдвардса *715*
Элерса–Данло *693*
ЭКС *746*
Синцитий *695*
Система
ренин-ангиотензин-альдостерон *695*
калликреин-кининовая *693*
нервная энтеральная *240*
проводящая сердца *694*
мононуклеарных фагоцитов *693*
эндокринная *315*
энтероэндокринная *241*
СКВ *500*
Склеродермия
генерализованная *695*
кольцевидная *696*
очаговая *696*
отёчная *696*
Склероз
боковой амиотрофический *696*
рассеянный *696*
туберозный *697*
Скорость
клубочковой фильтрации *697*
объёмная
мгновенная *697*
средняя *697*
Сладж *213*
Соматолиберин *698*
Соматомедины *698*
Соматостатин *698*
Состояния
экстремальные. *См.* Глава 20
Спирали Куршманна *699*
Спирометрия *216*
Спондилит
деформирующий *699*
туберкулёзный *699*
Стаз *206*
Статус астматический *699*
Стентирование *557*
Стресс. *См.* Глава 19
Сульфоцистинурия *631*
Суперантиген *699*
Сфероцитоз *700*
Сфинголипидоз *700*
церебральный *700*
Таксол *700*
Талассемия *44, 701*
Тахикардия *701*
желудочковая
пируэт *701*
наджелудочковая *702*
пароксизмальная *702*
непароксизмальная *702*
многофокусная *702*
пароксизмальная *135, 703*
желудочковая *703*
типы *703*
синусовая *704*
типы *701*
Тахикардия синусовая *125*
Телеангиэктазия наследственная геморрагическая *71*
Тельце
Дёле *705*
Барра *601, 705*

Жолли *705*
апоптозное *705*
Боткина-Гумпрехта *99*
Ауэра *705*
Мэллори *705*
Хайнца *705*
Хауэлла-Жолли *705*
Тест. *См.* Реакция; Проба
дексаметазоновый *706*
гистаминовый *706*
каптоприловый *706*
Папаниколау *706*
с нитросиним тетразолием *706*
связывания Т3 *706*
Шиллинга *707*
толерантности к глюкозе *706*
Тестостерон *707*
Тетанус *371*
Тирозинемия *709*
Тироксин *542, 710*
Тиролиберин *710*
Тиротропин *710*
Токсикомания. *См.* Глава 18
Токсоплазмоз *711*
Транспорт аксонный *712*
Трансферрин *712*
Трепетание *135*
желудочков *727*
предсердий *712*
Трийодтиронин *713*
Триптофанурия *714*
Трисомия *714*
частичная *715*
13 *714*
18 *715*
21 *487*
8 *714*
Тромбастения Глянцманна *715*
Тромбоксан *716*
Тромбопластин *716*
Тромбопоэтин *716*
Тромбофилия *65*
Тромбоцит *718*
гликокаликс *718*
Тромбоцитоз *57*
абсолютный *57*
относительный *57*
Тромбоцитопатия *60, 69*
Тромбоцитопения *58, 69*
Узел
вирховский *719*
предсердно-желудочковый *720*
предсердно-желудочковый *695*
синусно-предсердный *720*
синусно-предсердный *695*
Уремия *309*
Фавизм *720*
Фагоцитоз *597, 641*
Фактор
агрегации тромбоцитов *720*
гемопоэза *505*
активации тромбоцитов *720*
ангионенеза *720*
анафилаксии медленно реагирующий *720*
волчаночный *721*
антигемофильный *721*
антиядерный *721*
внутренний *498*
роста *723*
Касла *498, 505, 721*
колониестимулирующий *721*
нейротрофический *722*
натриуретический *722*
пропердиновый *723*
плазменный свёртывания крови *724*
подавляющий миграцию макрофагов *723*
стволовых клеток *725*
хемотаксиса нейтрофилов *725*
транскрипции *725*
фон Виллебранда *725*
Фенилкетонурия *624, 630, 633, 725*
Феномен
Артюса *726*
волчаночный *726*
Вольфа–Чайкоффа *354, 726*
йод-Базедов *726*
первой дозы *726*
молекулярной мимикрии *726*
сладжа *213*
Харгрейвса *726*
Херинга *465*
Феохромоцитома *727*
ФЖЁЛ *217, 560*
Фибрилляция *135*
желудочков *727*
предсердий *727*
Фиброз кистозный *728*
Фибронектин *728*
Фоллитропин *318, 542*
Формула
лейкоцитарная *52, 54*
сдвиг *52, 53, 56*
Фруктоземия *729*
ФСГ *318, 542*
Хемокины *729*
Химиотерапия *729*
Холинорецептор *673*
Хорея *405, 731*
Сиденхэма *731*
Хантингтона *731*
Хроматин половой *601, 705*
Хромосома филадельфийская *102*
Хромота перемежающаяся *731*
Целиакия *731*
Цикл овариальный *318*
Цирроз печени *732*
Цитокины *733*
малые индуцибельные *733*
Цитоскелет *733*
Цитостатик *733*
Цитохалазины *734*
Шкала
Глазго *734*
угнетения сознания *734*
Шок *735*
кардиогенный *153, 738*
обструктивный *739*
плевропульмональный *739*
эндотоксиновый *740*
Шунтирование
аортокоронарное *740*
коронарное *740*
ЭКГ *742*
Эклампсия *179*
Экстрасистола *741*
Экстрасистолия *134*
желудочковая *742*
наджелудочковая *741*
предсердножелудочковая *742*
Экстремальные состояния. *См.* Глава 20
Электрокардиограмма *743*
Электрокардиография *742*
Электрокардиостимуляция *745*
Элементы гистологические *746*
Эмболия *203*
Эмпиема *747*

Эндокардит Лёффлера *490*
Эндорфин *673*
Эндотелин *747*
Энкефалин *640*
Энтеропатия *266*
Энцефалопатия
алкогольная *747*
дисциркуляторная *748*
печёночная *748*
Эозинофил *748*
гранулы *748*
Эотаксин *749*
Эритема кольцевидная *677*
Эритремия *10, 654*
Эритропоэз *749*
взрывообразующая единица *749*
Эритропоэтин *749*
Эритроцит *19*
гемолиз *750*
Эритроцитоз *21*
вторичный *24, 654*
первичный *21, 654*
Эритроциты патологические *750*
Эстрогены *319, 750*
Этиология
общая. *См.* Глава 2
Язва пептическая *259*